



Broj: 10-33– 53704-13/25
Sarajevo, 16.03.2026.godine

SKUPŠTINA KANTONA SARAJEVO
Služba za Skupštinske poslove

PREDMET: Odgovor na zastupničku inicijativu-dostavlja se

Zastupnica Fatima Gavrankapetanović Smailbegović je na 26. radnoj sjednici, u okviru tačke Dnevnog reda „Poslanička/zastupnička pitanja, inicijative i odgovori“ uputila sljedeću inicijativu:

„Obraćam Vam se po drugi put s inicijativom kojom tražim da Ministarstvo zdravstva Kantona Sarajevo razmotri mogućnost proširenja postojećih terapijskih protokola kroz uvrštavanje lijeka Anakinra u kliničku praksu, u slučajevima kada za to postoje medicinske indikacije. Nažalost, i dalje troje djece u Kantonu Sarajevo koristi terapiju ovim lijekom, a njihovi roditelji su primorani sami finansirati njegovo nabavljanje, što iznosi oko 2.900 KM mjesečno. To je izuzetno veliki izdatak koji većina porodica teško može izdržati. Ipak, ovaj lijek je od presudne važnosti za zdravlje njihove djece - bez njega bi djeca mogla postati trajni invalidi i izgubiti mogućnost za normalan i dostojanstven život. Anakinra, kao antagonist receptora interleukina-1 (IL-1Ra), pokazala je izuzetnu učinkovitost. u liječenju teških upalnih i autoimunih bolesti, uključujući Stillovu bolest i teže oblike reumatoidnog artritisa. Njegova primjena je u mnogim zemljama postala standardna terapijska praksa, upravo zbog dokazano pozitivnih rezultata i sigurnosnog profila lijeka. Smatram da je krajnje vrijeme da se i u Kantonu Sarajevo omogući pristup ovoj terapiji kroz sistem zdravstvenog osiguranja. Zbog toga molim da Ministarstvo:

- Uputi ovu inicijativu odgovarajućim stručnim komisijama na stručno i etičko razmatranje;
 - Razmotri mogućnost uvrštavanja Anakinre na listu lijekova koji se finansiraju iz sredstava Zavoda zdravstvenog osiguranja Kantona Sarajevo;
 - Postupi u najboljem interesu pacijenata i njihovih porodica, kako bi se osiguralo pravo na dostupnu i pravovremenu terapiju,
- Ova inicijativa proizlazi iz humanih motiva i želje da se spriječi dalja patnja i finansijsko iscrpljivanje porodica koje se već bore s teškim bolestima svoje djece.“

U vezi sa dostavljenom inicijativom, Ministarstvo zdravstva Kantona Sarajevo dostavlja sljedeći

ODGOVOR

Ministarstvo zdravstva Kantona Sarajevo je po prijemu ponovne inicijative istu uputilo Zavodu zdravstvenog osiguranja Kantona Sarajevo, Etičkom komitetu Ministarstva zdravstva Kantona sarajevo i Pedijatrijskoj klinici KCUS, čije odgovore dostavljamo u prilogu ovog akta, zajedno sa sažetkom karakteristika lijeka.

Napominjemo da lijek nije registrovan za promet na području Bosne i Hercegovine što je osnovni razlog da se lijek ne finansira kroz poseban program, da je isti registrovan za Stilovu bolest - rijetka upalna reumatska bolest nepoznatog uzroka, slična sistemskom juvenilnom artritisu, te da su



obje bolesti upalne autoimune bolesti koje zahvataju zglobove, ali se razlikuju po ključnim simptomima: Stilova bolest uzrokuje visoku temperaturu, osip i sistemsku upalu, dok je RA primarno hronična, simetrična bolest zglobova s većim rizikom od trajnih deformacija.

I pored svega navedenog, obavještavamo Vas da ćemo još jednom Zavodu zdravstvenog osiguranja proslijediti i odgovor Pedijatrijske klinike KCUS.

S poštovanjem,



MINISTAR

Prim. mr.

is Hasanović

DOSTAVITI:

- Naslovu
- a/a



Broj: 01-33-5-53075-2/25

Datum:

25-12-2025

MINISTARSTVO ZDRAVSTVA KANTONA SARAJEVO
REISA DŽEMALUDINA ČAUŠEVIĆA 1
71000 SARAJEVO

Bosna i Hercegovina
Federacija Bosne i Hercegovine
KANTON SARAJEVO

PRIMLJENO: 26-12-2025		
Organizaciona jedinica	Broj prijave	Broj priloga
10	53	53704-13-85

N/R MR. SCI. DR. MED. ENIS HASANOVIĆ, MINISTAR

Predmet: Odgovor na dopis br. 10-33-53704-13/25 od 26.11.2025. godine

Vašim aktom broj 10-33-53704-13/25 koji smo zaprimili 03.12.2025. godine, dostavili ste nam Zastupničku inicijativu zastupnice Fatime Gavrankapetanović-Smailbegović, a koja se odnosi na proširenje postojećih terapijskih protokola kroz uvrštavanje lijeka Anakinra u kliničku praksu za djecu kod težih oblika reumatoidnog artritisa i Stillovu bolest.

Ovim putem Vas informišemo da lijek Anakinra nema odobrenje za promet na području Bosne i Hercegovine izdato od strane Agencije za lijekove i medicinska sredstva BiH, te time ne može biti uvršten u postojeći terapijski protokol.

Skrećemo pažnju da Zavod zdravstvenog osiguranja Kantona Sarajevo, podržava sve aktivnosti koje će unaprijediti zdravstvenu zaštitu naših osiguranika, uključujući i one koje se odnose na dostupnost adekvatne terapije lijekovima, te napominjemo da svi pacijenti kojima je potreban lijek, koji nije sadržan na Listi lijekova Kantona Sarajevo imaju mogućnost da od Zavoda dobiju pomoć u nabavci lijeka kroz djelimičnu ili potpunu refundaciju troškova nabavke.

S poštovanjem,



DIREKTOR

Dr. sci. oec. Muamer Kosovac

Dostaviti:

1. Naslovu
2. Direktor
3. Služba za farmaceutske poslove
4. a/a

Adresa: Ložionička br. 2, 71 000 Sarajevo

ID broj: 4200178560003, PDV broj: 200178560003, Broj upisa u sudski registar: 65-05-0051-12,
Depozitni račun broj: 154-921-2014617245, Glavni transakcijski račun broj: 154-921-20146171-48,

Transakcijski račun broj: 132-020-20293671-18

Transakcijski račun broj: 306-000-32712158-45

Tel. +387 33 72 52 00, +387 33 72 52 07, Fax +387 33 61 86 14





Broj: 10-33-53704/25
Sarajevo, 12.01.2026. godine

ETIČKI KOMITET MINISTARSTVA ZDRAVSTVA KS

Predmet: Izjašnjenje – dostavlja se

Etički komitet Ministarstva zdravstva Kantona Sarajevo, na 29. redovnoj sjednici održanoj dana 18.12.2025. godine, razmatrajući inicijativu zastupnice Skupštine KS – Fatime Gavrankapetanović, za uvrštavanje lijeka Anakinra u terapijske protokole, od 16.11.2025. godine, donio je:

IZJAŠNJENJE

Inicijativa za registraciju lijeka Anakinra u Bosni i Hercegovini prvi put je pokrenuta od strane Kliničkog centra Univerziteta u Sarajevu (KCUS) 2015. godine, a zbog kontinuirane potrebe pacijenata i savremenih terapijskih smjernica, ista je obnovljena 2023. godine.

Prema uputstvu proizvođača upotreba ovog lijeka u pedijatrijskoj populaciji kod sistemskog JIA nije službeno odobrena u svim zemljama, ali se često koristi na osnovu kliničkih smjernica.

Indikacije kod sistemskog JIA su izrazito stroge, uz obavezno ispunjene kliničkih kriterija, tj. nezadovoljavajući odgovor na osnovnu terapiju i zahtjeva stručni nadzor, a nema dovoljno kliničkih studija koje dokazuju efikasnost lijeka kod pedijaterijske populacije prema uputstvu proizvođača.

Trenutno se lijek nabavlja o trošku pacijenata, nakon čega se izvršava naknadna refundacija sredstava od strane Zavoda zdravstvenog osiguranja Kantona Sarajevo (ZZO KS) u iznosu od 100%, pri čemu mjesečni trošak terapije iznosi približno 2.900 KM po pacijentu.

Stručna javnost, uključujući udruženja pedijatarata i subspecijalista koji se bave ovom patologijom, prepoznala je značaj lijeka Anakinra, te ga je uvrstila u svoje stručne preporuke za

liječenje određenih oblika juvenilnog idiopatskog (reumatoidnog) artritisa, posebno u slučajevima rezistentnim na standardnu terapiju.

Stručna udruženja pedijatarata i relevantnih subspecijalista imaju značajnu ulogu u daljem zagovaranju prema proizvođaču lijeka, sa ciljem pokretanja postupka proširenja indikacije i pribavljanja formalne preporuke za primjenu lijeka u pedijatrijskoj populaciji, što bi omogućilo i registraciju lijeka pri Agenciji za lijekove i med. sredstva u BiH.

O b r a z l o ž e n j e

Etički komitet Ministarstva zdravstva Kantona Sarajevo, prilikom razmatranja inicijative zastupnice Skupštine Kantona Sarajevo – Fatime Gavrankapetanović, za uvrštavanje lijeka Anakinra u terapijske protokole, uzeo je u obzir sve relevantne medicinske, regulatorne i etičke aspekte njegove primjene kod pacijenata s juvenilnim reumatoidnim artritidom. Lijek Anakinra predstavlja biološku terapiju čija je učinkovitost dokazana u liječenju određenih rijetkih reumatoloških oboljenja, posebno u slučajevima rezistentnim na standardnu terapiju.

Stručna udruženja pedijatarata i reumatologa prepoznala su značaj ovog lijeka i uvrstila ga u svoje stručne preporuke, što potvrđuje njegovu medicinsku opravdanost. Iako proizvođač lijeka Anakinra još uvijek nema formalnu preporuku za primjenu kod juvenilnog reumatoidnog artritisa, klinička praksa ukazuje da lijek, u odabranim slučajevima, pruža značajne terapijske benefite pacijentima, uz prihvatljiv profil sigurnosti. S tim u vezi, važno je istaći da stručna udruženja pedijatarata i relevantnih subspecijalista mogu imati značajnu ulogu u iniciranju aktivnosti prema proizvođaču lijeka, s ciljem razmatranja mogućnosti proširenja indikacije i pribavljanja formalne preporuke za primjenu lijeka u pedijatrijskoj populaciji, što predstavlja važan regulatorni preduslov za njegovo dugoročno i sistemsko uvođenje.

Trenutno se lijek nabavlja o trošku pacijenata, nakon čega Zavod zdravstvenog osiguranja Kantona Sarajevo refundira cjelokupan iznos, što omogućava pristup terapiji, ali istovremeno predstavlja administrativni i finansijski teret za pacijente, njihove porodice i zdravstveni sistem. Uvrštavanje lijeka Anakinra u zvanične terapijske protokole omogućilo bi standardizaciju postupaka, jasniju regulaciju njegove primjene i sistematsko praćenje terapijskih ishoda, te bi ujedno osiguralo pravedniji i transparentniji pristup liječenju.

S obzirom na navedene medicinske, regulatorne i etičke razloge, Etički komitet smatra da prije svega, udruženje pedijatara shodno svojim smjernicama moraju da uzmu aktivnu ulogu u pregovaranju sa proizvođačem lijeka za proširenje indikacija, čime bi se omogućila registracija lijeka pri Agenciji za lijekove i medicinska sredstva u BiH.

Obzirom na ograničena dosadašnja istraživanja, daje se preporuka da se poveća broj kliničkih ispitivanja čime bi se dobili dodatne informacije o terapijskom efektu lijeka.

Prof. dr Sabina Prevljak
Predsjednik Etičkog komiteta
Ministarstva zdravstva Kantona Sarajevo

DOSTAVITI:

1. Sektor za zdravstvenu zaštitu Ministarstva zdravstva Kantona Sarajevo

2.a/a



Adresa: Reisa Džemaludina Čauševića 1, 71 000 Sarajevo
Tel: + 387 (0) 33 562-104, Fax: + 387 (0) 33 562-243
Web: <http://mz.ks.gov.ba>, E-mail: mz@mz.ks.gov.ba

Broj: 04-33-G-3967-1

Datum: 10-03-2026

MINISTARSTVO ZDRAVSTVA KANTONA SARAJEVO

Reisa Džemaludina Čauševića 1

71 000 Sarajevo

11-03-2026		Reisu broj	Broj priloga
10	33	53704-13	-99

PREDMET: Odgovor na Zastupničku inicijativu – Zastupnica Fatima Gavrankapetanović-Smailbegović od 26.01.2026.godine, dostavlja se -

Veza: Vaš akt broj: 10-33-53704-13/25 od 26.01.2025. godine

Poštovani,

u skladu sa aktom iz veze, koji se odnosi na zastupničko pitanje zastupnice u Skupštini Kantona Sarajevo, Fatime Gavrankapetanović-Smailbegović, a koje se odnosi na uključivanje lijeka anakinra za djecu kod težih oblika reumatoidnog artritisa i Stillovu bolest, ovim putem dostavljamo odgovor:

Klinički centar Univerziteta u Sarajevu, odnosno Pedijatrijska klinika KCUS-a ovakvu inicijativu smatra opravdanom i korisnom, odnosno stavljanje lijeka anakinra na raspolaganje pacijentima u Kantonu Ssarajevo je neophodno kroz sistem zdravstvenog osiguranja.

Lijek anakinra spada u grupu bioloških lijekova, inhibitor je interleukina-1 (medijatora inflamatorne reakcije) i nezamjenjiv u modernoj reumatologiji. Odobrenje za upotrebu u Sjedinjenim državama je dobio 2001. godine, a u Evropskoj uniji 2002. godine.

Pedijatrijska klinika KCUS-a ima odlična iskustva sa anakinrom još od 2014. godine (kada su roditelji sami nabavljali), te je do sada anakinru primilo 20-tak pacijenata sa područja Federacije BiH, dok trenutno primaju tri pacijenta.

Indikacije: Stilova bolest kod djece (raniji naziv: sistemska forma juvenilnog idiopatskog artritisa) i Stilova bolest odraslih, autoinflamatorne bolesti, sindrom aktivacije makrofaga (životno-ugrožavajuća komplikacija sistemskih reumatoloških oboljenja), hemofagocitna limfohistiocitoza djece i odraslih, zatim multisistemski inflamatorni odgovor povezan sa COVID-19. Naglašavamo da je tokom nedavne pandemije COVID-19 bila na raspolaganju u KCUS-u, odnosno bila ključni medikamentozni faktor u liječenju najteže oboljelih, životno-ugroženih pacijenata sa MIS-C, čemu u prilog govori činjenica da je u toj grupi pacijenata mortalitet bio NULA.

Takvim se rezultatima mogu pohvaliti samo rijetki centri, te je za očekivati proširenje indikacija za liječenje anakinrom.

Anakinra je registovana za uzrast 8 mjeseci života pa navise i tjelesne težine ≥ 10 kg. Doziranje: uobičajeno 1-2 mg/kgTT/dan, no ponekad klinička slika zahtijeva veće doze (>4 mg/kgTT/dan). Moguće je anakinru davati kao monoterapiju, a i kombinovati sa drugim antiinflamatornim lijekovima (sistemskim steroidima, bolest-modificirajući lijekovi i imunosupresivima).

Način primjene: subkutane injekcije. Ključne kontraindikacije: aktivna infekcija, teška neutropenija.

Shodno navedenom, KCUS smatra da je neophodno da se ANAKINRA („KINERET“) stavi u program liječenja gore pomenutih oboljenja u Kantonu Sarajevu, a što je bila i inicijativa KCUS-a posljednjih 10 godina, čemu u prilog dostavljamo i prethodne zahtjeve upućene Fondu zdravstvenog osiguranja za stavljanje u program lijeka anakinra za liječenja oboljenih od reumatskih oboljenja.

S poštovanjem,

Akt sačinila:

Aida Bulbul-Čaušević, bach prava



GENERALNI DIREKTOR
Pilav



Prilozi:

- Kao u tekstu.

Co:

-Služba za pravne poslove;
-a/a KCUS.

A small, handwritten mark or signature at the bottom left corner of the page.



Univerzitetski klinički
centar Sarajevo

DIJATNIJSKA KLINIKA

Isučka 25, 71000 Sarajevo, Bosna i Hercegovina
t: ++387 33 215 834, 297 400, Fax: ++387 71 665 823
mail: info@pedijatrija-sa.ba
www.pedijatrija-sa.ba

CEL ALERGOIMUNOREUMATOLOGIJE

Sarajevo, 29.06.2015.g.

KANTONALNI FOND ZDRAVSTVENOG OSIGURANJA KANTONA SARAJEVO
N/R Prof. Dr. Kenan Crnković

**predmet: MOLBA ZA PROŠIRENJE PROGRAMA LIJEKOVA ZA LIJEČENJE RIJETKIH BOLESTI
OLOSKOM TERAPIJOM ANAKINROM**

štovani,

Obracamo Vam se sa MOLBOM za proširenje programa lijekova za liječenje rijetkih bolesti biološkom terapijom - anakinrom. Anakinru prima naš mali pacijent ALIBEGOVIĆ NEDIM, rođen 06.10.2012.g. u Sarajevu sa

Dg. Autoinflamatorni sy. Sistemska forma juvenilnog idiopatskog artritisa pb.

Nedimova bolest je počela u dobi 11 mjeseci (u septembru 2013.g.) i manifestovala se sistemskim inflamatornim procesima, artritisom, kožnim osipom. Od tada je kontinuirano liječen nesteroidnim antireumaticima, visokim dozama kortikoida, imunosupresijom (cyclosporin A - prekinut zbog nefrotoksičnosti), metotrexatom uz suportivnu terapiju u periodu od mjeseci. Bolest napolost uzroč terapiji i dalje NIJE BILANI BLIZU POD KONTORLOM što je ugrožavalo život našem malom pacijentu.

Konsultovane su kolege dječiji reumatolozi najvišeg evropskog ranga - posebno kolege iz KCULJ ljubljana, koji su nas obavijestili sa našom odlukom da se u terapiju uvede biološka terapija i to Anakinra. Anakinra je uvedena decembru 2014.g. i naš mali pacijent odlično odgovorio na terapiju što znači da je dječakova bolest uvedena u remisiju u kojoj je i sada.

Dječak i sada prima Anakinru, koji je na sada jedini lijek izbora u liječenju autoinflamatornog sindroma koji spada u grupu rijetkih bolesti. **ALIBEGOVIĆ NEDIM JE JEDINO DIJETE-PACIJENT KOJI PRIMA ANAKINRU.**

Navodimo da roditelji sami finansiraju kupovinu lijeka.

MOLIMO VAS DA PROŠIRITE PROGRAM LIJEKOVA ZA LIJEČENJE RIJETKIH BOLESTI BIOLOSKOM TERAPIJOM ANAKINROM radi mogućnosti finansiranja bioloske terapije kod djece sa rijetkim bolestima.

U najljepšem pozdravu i hvala na saradnji!

dr. A. Dizdarević

Šef klinike i Direktor discipline za zdravlje žena i djece
Asoc. Prof. dr. sci. S. Mehmedović-Dizdarević

Direktor UKCS-a
Prof. dr. sci. Rusmir Mehmedović

pedijatri
Belmanović



KLINICKI
CENTAR
UNIVERZITETA
SARAJEVO

PEDIJATRIJSKA KLINIKA

Bolnička 25, 71000 Sarajevo, Bosna i Hercegovina
Tel. ++387 33 215-834, 297-000, Fax: ++387 71 665-823
E-mail: info@pedijatrija-sa.ba
www.pedijatrija-sa.ba

ODJEL ALERGIJOMUNOREUMATOLOGIJE

Sarajevo, 18.8.2016.g.

Za: MINISTAR ZDRAVSTVA FEDERACIJE BOSNE I HERCEGOVINE
N/R Doc. Dr V. Mandić

Predmet: MOLBA ZA PROSIRENJE PROGRAMA BIOLOSKIH LIJEKOVA U DJECIJOJ REUMATOLOGIJI

Poštovani Ministre,

Obrascamo Vam se sa MOLBOM za proširenje programa bioloških lijekova za liječenje dječjih reumatskih i reumatskih bolesti biološkim lijekovima (iz oblasti dječje reumatologije) anti-TNF (etanercept, infliximab, adalimumab), monoklonalnih antitijela CD20 (rituximab), inhibitora T stanica (abatacept), te antagonista receptora za interleukin 1 (anakinra). Odnosi se na naša pacijenta za koje se postavi indikacije za liječenjem biološkim agensima a na osnovu kliničkih, laboratorijskih ili radioloških parametara, što spada u domenu pedijatrijskih reumatologa.

MOLIMO VAS DA PROSIRITE PROGRAM LIJEKOVA ZA LIJECENJE DJECIJIH REUMATOLOŠKIH BOLESTI BIOLOSKOM TERAPIJOM a koja su rezistentna na konvencionalnu imunosupresivnu terapiju ili ista nije predviđena za njihovo liječenje. To su u principu rijetki događaji – samo oko 15% naših pacijenata zahtijeva tu terapiju (max do 15 u toku jedne godine).

Obracali smo se već Fondu solidarnosti – Zavodu zdravstvenog osiguranja i reosiguranja federacije BiH, koji su nas ljubazno uputili na Vasu adresu.

Srdacan pozdrav i hvala na saradnji

Odjeljski ljekari
Mr sci prim. Dr A. Omercahić Dizdarević
Mr sci Dr V. Selmanović

V.D. Šef odjela:
Doc. Dr S. Hasanbegović

V.D. Šef pedijatrijske klinike I
Doc. Dr D. Milčić Pokrajac

V.D. Direktora discipline za zdravlje djeteta:
Prof. Dr E. Hasanbegović

generalna direktorica KCUS-a
prof. dr sci. S. Izerbegović

DIJATRIJSKA KLINIKA

lička 25, 71000 Sarajevo, Bosna i Hercegovina
t. ++387 33 215-834, 297-000, Fax: ++387 71 665-823
mail: info@pedijatrija-sa.ba
www.pedijatrija-sa.ba

MEL. ALERGOIMUNOREUMATOLOGIJE

Sarajevo, 29.06.2015 g.

KANTONALNI FOND ZDRAVSTVENOG OSIGURANJA KANTONA SARAJEVO
N/R Prof. Dr. Kenan Crkic

**predmet: MOLBA ZA PROŠIRENJE PROGRAMA LIJEKOVA ZA LIJEČENJE RIJETKIH BOLESTI
BIOLOŠKOM TERAPIJOM ANAKINROM**

STOVANI,

Obraćamo Vam se sa MOLBOM za proširenje programa lijekova za liječenje rijetkih bolesti biološkom terapijom Anakinrom. Anakinru prima naš mali pacijent ALIBEGOVIĆ NEDIM, rođen 06.10.2012 g. u Sarajevu sa:

Dg. Autoinflamatorni sy, Sistemska forma juvenilnog idiopatskog artritisa pb.

Nedimova bolest je počela u dobi 11 mjeseci (u septembru 2013 g.) i manifestovala se sistemskim inflamatornim sindromom, artritisom, kožnim osipom. Od tada je kontinuirano liječen nesteroidnim antireumaticima, visokim dozama kortikoida, imunosupresijom (cyclosporin A - prekinut zbog nefrotoksičnosti), metotrexatom uz suportivnu terapiju u periodu od mjeseci. Bolest nažalost unatoč terapiji i dalje NIJE BILANI BLIZU POD KONTORLOM što je ugrožavalo život našem malom pacijentu.

Konsultovane su kolege dječiji reumatolozi najvišeg evropskog ranga – posebno kolege iz KCU Ljubljana, koji su glasno sa našom odlukom da se u terapiju uvede biološka terapija (to Anakina). Anakina je uvedena decembru 2014 g. i čim je odlično odgovorio na terapiju što znači da je dječakova bolest uvedena u remisiju u kojoj je i sada.

Dječak i sada prima Anakinru, koji je za sada jedini lijek izbora u liječenju autoinflamatornog sindroma koji spada u grupu rijetkih bolesti. **ALIBEGOVIĆ NEDIM JE JEDINO DIJETE-PACIJENT KOJI PRIMA ANAKINRU.**

Navodimo da roditelji sami financiraju kupovinu lijeka.

MOLIMO VAS DA PROŠIRITE PROGRAM LIJEKOVA ZA LIJEČENJE RIJETKIH BOLESTI BIOLOŠKOM TERAPIJOM ANAKINROM radi mogućnosti finansiranja biološke terapije kod djece sa rijetkim bolestima.

srdačan pozdrav i hvala na saradnji.

dr. A. Dizdarević

Šef klinike i Direktor discipline za zdravlje žena i djece
Asoc. Prof. dr. sci. S. Mesihović-Dinarić

Direktor UKCS-a
Prof. dr. sci. Rušmir Mesihović

Učesnici:
Selmarović



HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use KINERET safely and effectively. See full prescribing information for KINERET.

KINERET® (anakinra) injection, for subcutaneous use
Initial U.S. Approval: 2001

RECENT MAJOR CHANGES

Dosage and Administration, Administration (2.5) 10/2025
Warnings and Precautions, Amyloidosis (5.5) 10/2025

INDICATIONS AND USAGE

KINERET is an interleukin-1 receptor antagonist indicated for:

Rheumatoid Arthritis (RA)

- Reduction in signs and symptoms and slowing the progression of structural damage in moderately to severely active rheumatoid arthritis, in patients 18 years of age or older who have failed 1 or more disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs) (1.1)

Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes (CAPS)

- Treatment of Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease (NOMID) (1.2)

Deficiency of Interleukin-1 Receptor Antagonist (DIRA)

- Treatment of Deficiency of Interleukin-1 Receptor Antagonist (DIRA) (1.3)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Rheumatoid Arthritis (RA)

- The recommended dose of KINERET for the treatment of patients with rheumatoid arthritis is 100 mg/day administered daily by subcutaneous injection. The dose should be administered at approximately the same time every day (2.1)
- Physicians should consider a dose of 100 mg of KINERET administered every other day for RA patients who have severe renal insufficiency or end stage renal disease (defined as creatinine clearance < 30 mL/min, as estimated from serum creatinine levels) (2.4)

Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes (CAPS)

- The recommended starting dose of KINERET is 1-2 mg/kg daily for NOMID patients. The dose can be individually adjusted to a maximum of 8 mg/kg daily to control active inflammation. (2.2)
- Physicians should consider administration of the prescribed KINERET dose every other day for NOMID patients who have severe renal insufficiency or end stage renal disease (defined as creatinine clearance < 30 mL/min, as estimated from serum creatinine levels) (2.4)

Deficiency of Interleukin-1 Receptor Antagonist (DIRA)

- The recommended starting dose of KINERET is 1-2 mg/kg daily for patients with DIRA. The dose can be individually adjusted to a maximum of 8 mg/kg daily to control active inflammation. (2.3)
- Physicians should consider administration of the prescribed KINERET dose every other day for patients with DIRA who have severe renal insufficiency or end stage renal disease (defined as creatinine clearance < 30 mL/min, as estimated from serum creatinine levels) (2.4)

See full prescribing information for administration instructions (2.4)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Injection: 100 mg/0.67 mL solution in a single-use prefilled syringe for subcutaneous injection. Graduated syringe allows for doses between 20 mg and 100 mg. (3)

CONTRAINDICATIONS

Known hypersensitivity to *E coli*-derived proteins, Kineret, or to any component of the product. (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- In RA, discontinue use if serious infection develops. In KINERET-treated NOMID or DIRA patients, the risk of a disease flare when discontinuing KINERET treatment should be weighed against the potential risk of continued treatment. Do not initiate KINERET in patients with active infections. (5.1)
- Use in combination with Tumor Necrosis Factor (TNF) blocking agents is not recommended (5.2)
- Hypersensitivity reactions, including anaphylactic reactions and angioedema, and serious cutaneous reactions including Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) can occur; discontinue KINERET, treat promptly, and monitor until reaction resolves. Patients with DIRA may have an increased risk of allergic reactions, particularly in the first several weeks after starting KINERET treatment (5.3)
- The impact of treatment with KINERET on active and/or chronic infections and the development of malignancies is not known (5.4)
- Recommend patients to rotate injection sites to reduce the risk of injection site amyloid deposits (5.5)
- Live vaccines should not be given concurrently with KINERET (5.6)
- Neutrophil counts should be assessed prior to initiating KINERET treatment, and while receiving KINERET, monthly for 3 months, and thereafter quarterly for a period up to 1 year (5.7)

ADVERSE REACTIONS

Rheumatoid Arthritis (RA)

Most common adverse reactions (incidence \geq 5%) are injection site reaction, worsening of rheumatoid arthritis, upper respiratory tract infection, headache, nausea, diarrhea, sinusitis, arthralgia, flu like-symptoms, and abdominal pain (6.1)

NOMID

The most common AEs during the first 6 months of treatment (incidence > 10%) are injection site reaction, headache, vomiting, arthralgia, pyrexia, and nasopharyngitis (6.2)

DIRA

The most common AEs are upper respiratory tract infections, rash, pyrexia, influenza like illness, and gastroenteritis (6.3)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Swedish Orphan Biovitrum at 1-866-547-0644 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

DRUG INTERACTIONS

- A higher rate of serious infections has been observed in RA patients treated with concurrent KINERET and etanercept therapy than in patients treated with etanercept alone. Use of KINERET in combination with TNF blocking agents is not recommended (7)

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- Pediatric use: KINERET is indicated for use in pediatric patients with NOMID and DIRA (8.4)
- Geriatric use: Because there is a higher incidence of infections in the elderly population in general, caution should be used in treating the elderly (8.5)
- Renal impairment: This drug is known to be substantially excreted by the kidney, and the risk of toxic reactions to this drug may be greater in patients with impaired renal function (8.6)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 10/2025

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE

- Active Rheumatoid Arthritis
- Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes (CAPS)
- Deficiency of Interleukin-1 Receptor Antagonist (DIRA)

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- Active Rheumatoid Arthritis
- Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes (CAPS)
- Deficiency of Interleukin-1 Receptor Antagonist (DIRA)
- Renal Impairment
- Administration

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

- ### 5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
- Serious Infections
 - Use with TNF Blocking Agents
 - Hypersensitivity Reactions
 - Immunosuppression
 - Amyloidosis
 - Immunizations
 - Neutrophil Count

6 ADVERSE REACTIONS

- Clinical Studies Experience in RA

- 6.2 Clinical Studies Experience in NOMID
- 6.3 Clinical Studies Experience in DIRA
- 6.4 Postmarketing Experience

7 DRUG INTERACTIONS

- 7.1 TNF Blocking Agents

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Lactation
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Renal Impairment
- 8.7 Hepatic Impairment

10 OVERDOSAGE

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES

- 14.1 Clinical studies in RA
- 14.2 Clinical studies in NOMID
- 14.3 Clinical studies in DIRA

15 REFERENCES

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Active Rheumatoid Arthritis

KINERET is indicated for the reduction in signs and symptoms and slowing the progression of structural damage in moderately to severely active rheumatoid arthritis (RA), in patients 18 years of age or older who have failed 1 or more disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs). KINERET can be used alone or in combination with DMARDs other than Tumor Necrosis Factor (TNF) blocking agents [see *Warnings and Precautions* (5.2)].

1.2 Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes (CAPS)

KINERET is indicated for the treatment of Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease (NOMID).

1.3 Deficiency of Interleukin-1 Receptor Antagonist (DIRA)

KINERET is indicated for the treatment of Deficiency of Interleukin-1 Receptor Antagonist (DIRA)

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Active Rheumatoid Arthritis

The recommended dose of KINERET for the treatment of patients with rheumatoid arthritis is 100 mg/day administered daily by subcutaneous injection. Higher doses did not result in a higher response. The dose should be administered at approximately the same time every day.

2.2 Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes (CAPS)

The recommended starting dose of KINERET is 1-2 mg/kg for NOMID patients. The dose can be individually adjusted to a maximum of 8 mg/kg daily to control active inflammation.

Adjust doses in 0.5 to 1 mg/kg increments. Once daily administration is generally recommended, but the dose may be split into twice daily administrations. Each syringe is intended for a single use. A new syringe must be used for each dose. Any unused portion after each dose should be discarded.

2.3 Deficiency of Interleukin-1 Receptor Antagonist (DIRA)

The recommended starting dose of KINERET is 1-2 mg/kg daily for patients with DIRA. The dose can be individually adjusted to a maximum of 8 mg/kg daily to control active inflammation. Adjust doses in 0.5 to 1 mg/kg increments.

Each syringe is intended for a single use. A new syringe must be used for each dose. Any unused portion after each dose should be discarded.

2.4 Renal Impairment

Physicians should consider administration of the prescribed dose of KINERET every other day for patients who have severe renal insufficiency or end stage renal disease (defined as creatinine clearance < 30 mL/min, as estimated from serum creatinine levels) [see *Use in Specific Populations* (8.6) and *Clinical Pharmacology* (12.3)].

2.5 Administration

Instructions on appropriate use should be given by the healthcare provider to the patient or caregiver. Patients or caregivers should not be allowed to administer KINERET until the patient or caregiver has demonstrated a thorough understanding of procedures and an ability to inject the product correctly. The prescribed dose of KINERET should be administered according to the instructions for use and any unused portions discarded. After administration of KINERET it is essential to follow the proper procedure for disposal of syringes and any residual drug. Recommend patients to rotate their injection sites to reduce the risk of injection site reactions and injection site amyloid deposits [see *Warnings and precautions* (5.5)]. See the "Information for Patients" insert for detailed instructions on the handling and injection of KINERET.

Do not use KINERET beyond the expiration date shown on the carton. Visually inspect the solution for particulate matter and discoloration before administration. There may be trace amounts of small, translucent-to-white amorphous particles of protein in the solution. The prefilled syringe should not be used if the solution is discolored or cloudy, or if foreign particulate matter is present. If the number of translucent-to-white amorphous particles in a given syringe appears excessive, do not use this syringe.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Injection: 100 mg/0.67 mL solution in a single-use prefilled syringe for subcutaneous injection. Graduated syringe allows for doses between 20 and 100 mg.

4 CONTRAINDICATIONS

KINERET is contraindicated in patients with known hypersensitivity to *E coli*-derived proteins, KINERET, or any components of the product [see *Hypersensitivity Reactions* (5.3)].

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Serious Infections

KINERET has been associated with an increased incidence of serious infections (2%) vs. Placebo (< 1%) in clinical trials in RA. Administration of KINERET in RA should be discontinued if a patient develops a serious infection. In KINERET treated NOMID and DIRA patients the risk of a disease flare when discontinuing KINERET treatment should be weighed against the potential risk of continued treatment. Treatment with KINERET should not be initiated in patients with active infections. The safety and efficacy of KINERET in immunosuppressed patients or in patients with chronic infections have not been evaluated.

Drugs that affect the immune system by blocking tumor necrosis factor (TNF) have been associated with an increased risk of reactivation of latent tuberculosis (TB). It is possible that taking drugs such as KINERET that blocks IL-1 increases the risk of TB or other atypical or opportunistic infections. Health care providers should follow current CDC guidelines both to evaluate for and to treat possible latent tuberculosis infections before initiating therapy with KINERET.

5.2 Use with TNF Blocking Agents

In a 24-week study of concurrent KINERET and etanercept therapy in RA patients, the rate of serious infections in the combination arm (7%) was higher than with etanercept alone (0%). The combination of KINERET and etanercept did not result in higher ACR response rates compared to etanercept alone [see *Clinical Studies* (1.4)]. Use of KINERET in combination with TNF blocking agents is not recommended.

5.3 Hypersensitivity Reactions

Hypersensitivity reactions, including anaphylactic reactions and angioedema, have been reported with KINERET. Serious cutaneous reactions, including Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS), have been reported in patients with autoinflammatory conditions treated with KINERET. If a severe hypersensitivity reaction occurs, immediately discontinue KINERET; treat promptly and monitor until signs and symptoms resolve.

KINERET is the recombinant form of IL-1Ra that DIRA patients are lacking. Patients with DIRA may have an increased risk of allergic reactions, particularly in the first several weeks after starting KINERET treatment. Patients should be closely monitored during this time period. If a severe allergic reaction occurs, appropriate treatment should be initiated and discontinuation of KINERET should be considered.

5.4 Immunosuppression

The impact of treatment with KINERET on active and/or chronic infections and the development of malignancies is not known [see *Adverse Reactions (6)*].

5.5 Amyloidosis

Post-marketing cases of injection site amyloid deposits [see *Postmarketing Experience (6.4)*] have been reported in NOMID patients after receiving high doses of Kineret injected subcutaneously into the same area of skin over long periods of time. Systemic AIL1RAP (IL-1 receptor antagonist protein) amyloidosis occurred in some of these patients with injection site amyloid deposits; these patients presented with proteinuria. Recommend patients to rotate their injection sites. In patients with confirmed injection site amyloid deposits, monitor proteinuria for systemic amyloidosis.

5.6 Immunizations

In a placebo-controlled clinical trial (n = 126), no difference was detected in anti-tetanus antibody response between the KINERET and placebo treatment groups when the tetanus/diphtheria toxoids vaccine was administered concurrently with KINERET. No data are available on the effects of vaccination with other inactivated antigens in patients receiving KINERET. No data are available on either the effects of live vaccination or the secondary transmission of infection by live vaccines in patients receiving KINERET. Therefore, live vaccines should not be given concurrently with KINERET.

5.7 Neutrophil Count

Patients receiving KINERET may experience a decrease in neutrophil counts. Neutrophil counts should therefore be assessed prior to initiating KINERET treatment, and while receiving KINERET, monthly for 3 months, and thereafter quarterly for a period up to 1 year.

In the placebo-controlled studies, 8% of RA patients receiving KINERET had decreases in neutrophil counts of at least one World Health Organization (WHO) toxicity grade compared with 2% in the placebo control group. Nine KINERET-treated patients (0.4%) experienced neutropenia (ANC < 1 x 10⁹/L). This is discussed in more detail in the *Adverse Reactions (6): Hematologic Events (6.1)* section.

In 43 NOMID patients followed for up to 60 months 2 patients experienced neutropenia that resolved over time during continued KINERET treatment. [see *Adverse Reactions (6.2)*]

6 ADVERSE REACTIONS

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in clinical practice.

6.1 Clinical Studies Experience in RA

The most serious adverse reactions were:

- Serious Infections – [see *Warnings and Precautions (5.1)*]
- Neutropenia, particularly when used in combination with TNF blocking agents

The most common adverse reaction with KINERET is injection-site reactions. These reactions were the most common reason for withdrawing from studies.

The data described herein reflect exposure to KINERET in 3025 patients, including 2124 exposed for at least 6 months and 884 exposed for at least one year.

Studies 1 and 4 used the recommended dose of 100 mg per day. The patients studied were representative of the general population of patients with rheumatoid arthritis.

Injection-site Reactions

The most common and consistently reported treatment-related adverse event associated with KINERET is injection-site reaction (ISR). In Studies 1 and 4, 71% of patients developed an ISR, which was typically reported within the first 4 weeks of therapy. The majority of ISRs were reported as mild (72.6% mild, 24.1% moderate and 3.2% severe). The ISRs typically lasted for 14 to 28 days and were characterized by 1 or more of the following: erythema, ecchymosis, inflammation, and pain.

Infections

In Studies 1 and 4 combined, the incidence of infection was 39% in the KINERET-treated patients and 37% in placebo-treated patients during the first 6 months of blinded treatment. The incidence of serious infections in Studies 1 and 4 was 2% in KINERET-treated patients and 1% in patients receiving placebo over 6 months. The incidence of serious infection over 1 year was 3% in KINERET-treated patients and 2% in patients receiving placebo. These infections consisted primarily of bacterial events such as cellulitis, pneumonia, and bone and joint infections. Majority of patients (73%) continued on study drug after the infection resolved. No serious opportunistic infections were reported. Patients with asthma appeared to be at higher risk of developing serious infections when treated with KINERET (8 of 177 patients, 4.5%) compared to placebo (0 of 50 patients, 0%).

In open-label extension studies, the overall rate of serious infections was stable over time and comparable to that observed in controlled trials. In clinical studies and postmarketing experience, cases of opportunistic infections have been observed and included fungal, mycobacterial and bacterial pathogens. Infections have been noted in all organ systems and have been reported in patients receiving KINERET alone or in combination with immunosuppressive agents.

In patients who received both KINERET and etanercept for up to 24 weeks, the incidence of serious infections was 7%. The most common infections consisted of bacterial pneumonia (4 cases) and cellulitis (4 cases). One patient with pulmonary fibrosis and pneumonia died due to respiratory failure.

Malignancies

Among 5300 RA patients treated with KINERET in clinical trials for a mean of 15 months (approximately 6400 patient years of treatment), 8 lymphomas were observed for a rate of 0.12 cases/100 patient years. This is 3.6 fold higher than the rate of lymphomas expected in the general population, based on the National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) database.³ An increased rate of lymphoma, up to several fold, has been reported in the RA population, and may be further increased in patients with more severe disease activity. Thirty-seven malignancies other than lymphoma were observed. Of these, the most common were breast, respiratory system, and digestive system. There were 3 melanomas observed in Study 4 and its long-term open-label extension, greater than the 1 expected case. The significance of this finding is not known. While patients with RA, particularly those with highly active disease, may be at a higher risk (up to several fold) for the development of lymphoma, the role of IL-1 blockers in the development of malignancy is not known.

Hematologic Events

In placebo-controlled studies with KINERET, 8% of patients receiving KINERET had decreases in total white blood counts of at least one WHO toxicity grade, compared with 2% of placebo patients. Nine KINERET-treated patients (0.4%) developed neutropenia (ANC < 1 x 10⁹/L). 9% of patients receiving KINERET had increases in eosinophil differential percentage of at least one WHO toxicity grade, compared with 3% of placebo patients. Of patients treated concurrently with KINERET and etanercept 2% developed neutropenia (ANC < 1 x 10⁹/L). While neutropenic, one patient developed cellulitis which recovered with antibiotic therapy. 2% of patients receiving KINERET had decreases in platelets, all of WHO toxicity grade one, compared to 0% of placebo patients.

Hypersensitivity Reactions

Hypersensitivity reactions including anaphylactic reactions, angioedema, urticaria, rash, and pruritus have been reported with KINERET.

Immunogenicity

As with all therapeutic proteins, there is potential for immunogenicity. In Studies 1 and 4, from which data is available for up to 36 months, 49% of patients tested positive for anti-anakinra binding antibodies at one or more time points using a biosensor assay. Of the 1615 patients with available data at Week 12 or later, 30 (2%) tested positive for neutralizing antibodies in a cell-based bioassay. Of the 13 patients with available follow-up data, 5 patients remained positive for neutralizing antibodies at the end of the studies. No correlation between antibody development and adverse events was observed.

The detection of antibody formation is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assays. Additionally, the observed incidence of antibody (including neutralizing antibody) positivity in an assay may be influenced by several factors, including sample handling, concomitant medications, and underlying disease. For these reasons, comparison of the incidence of antibodies to KINERET with the incidence of antibodies to other products may be misleading.

Lipids

Cholesterol elevations were observed in some patients treated with KINERET.

Other Adverse Events

Table 1 reflects adverse events in Studies 1 and 4, that occurred with a frequency of $\geq 5\%$ in KINERET-treated patients over a 6-month period.

Table 1: Percent of RA Patients Reporting Adverse Events (Studies 1 and 4)

Preferred term	Placebo (n = 733)	KINERET 100 mg/day (n = 1565)
Injection Site Reaction	29%	71%
Worsening of RA	29%	19%
Upper Respiratory Tract Infections	17%	14%
Headache	9%	12%
Nausea	7%	8%
Diarrhea	5%	7%
Sinusitis	7%	7%
Arthralgia	6%	6%
Flu Like Symptoms	6%	6%
Abdominal Pain	5%	5%

6.2 Clinical Study Experience in NOMID

The data described herein reflect an open-label study in 43 NOMID patients exposed to KINERET for up to 60 months adding up to a total exposure of 159.8 patient years.

Patients were treated with a starting dose of 1 to 2 mg/kg/day and an average maintenance dose of 3-4 mg/kg/day adjusted depending on the severity of disease. Among pediatric NOMID patients, doses up to 7.6 mg/kg/day have been maintained for up to 15 months.

There were 24 serious adverse events (SAEs) reported in 14 of the 43 treated patients. The most common type of SAEs reported were infections [see *Warnings and Precautions (5.1)*]. Five SAEs were related to lumbar puncture, which was part of the study procedure.

There were no permanent discontinuations of study drug treatment due to AEs. Doses were adjusted in 5 patients because of AEs; all were dose increases in connection with disease flares.

The reporting frequency of AEs was highest during the first 6 months of treatment. The incidence of AEs did not increase over time, and no new types of AEs emerged.

The most commonly reported AEs during the first 6 months of treatment (incidence >10%) were injection site reaction (ISR), headache, vomiting, arthralgia, pyrexia, and nasopharyngitis (Table 2).

The most commonly reported AEs during the 60-month study period, calculated as the number of events/patient years of exposure, were arthralgia, headache, pyrexia, upper respiratory tract infection, nasopharyngitis, and rash.

The AE profiles for different age groups <2 years, 2-11 years, and 12-17 years corresponded to the AE profile for patients ≥ 18 years, with the exception of infections and related symptoms being more frequent in patients <2 years.

Infections

The reporting rate for infections was higher during the first 6 months of treatment (2.3 infections/patient-year) compared to after the first 6 months (1.7 infections/patient year). The most common infections were upper respiratory tract infection, sinusitis, ear infections, and nasopharyngitis.

There were no deaths or permanent treatment discontinuations due to infections. In one patient KINERET administration was temporarily stopped during an infection and in 5 patients the dose of KINERET was increased due to disease flares in connection with infections. Thirteen infections in 7 patients were classified as serious, the most common being pneumonia and gastroenteritis occurring in 3 and 2 patients, respectively. No serious opportunistic infections were reported.

The reporting frequency for infections was highest in patients <12 years of age.

Hematologic Events

After start of KINERET treatment neutropenia was reported in 2 patients. One of these patients experienced an upper respiratory tract infection and an otitis media infection. Both episodes of neutropenia resolved over time with continued KINERET treatment.

Injection Site Reactions

In total, 17 injection site reactions (ISRs) were reported in 10 patients during the 60-month study period. Out of the 17 ISRs, 11 (65%) occurred during the first month and 13 (76%) were reported during the first 6 months. No ISR was reported after Year 2 of treatment. The majority of ISRs were reported as mild (76% mild, 24% moderate). No patient permanently or temporarily discontinued KINERET treatment due to injection site reactions.

Immunogenicity

The immunogenicity of KINERET in NOMID patients was not evaluated.

Table 2. Most common (>10% of patients) treatment-emergent adverse events during the first 6 months of KINERET treatment

Preferred term	Safety population (N=43) Total exposure in patient years= 20.8	
	N (%)	Number of events /patient year
Injection site reaction	7 (16.3%)	0.5
Headache	6 (14.0%)	0.7
Vomiting	6 (14.0%)	0.6
Arthralgia	5 (11.6%)	0.6
Pyrexia	5 (11.6%)	0.4

Nasopharyngitis	5 (11.6%)	0.3
-----------------	-----------	-----

The most common adverse reactions occurring after the first 6-month period of treatment with KINERET (up to 60 months of treatment) included: arthralgia, headache, pyrexia, upper respiratory tract infection, nasopharyngitis, and rash.

6.3 Clinical Study Experience in DIRA

The safety data described in this section reflect exposure to KINERET in 9 patients with DIRA treated for up to 10 years in a natural history study (study 17-I-0016). Most patients received a starting dose of 1 to 2 mg/kg/day and thereafter doses were individually adjusted to reach a stable efficacious dose. The highest dose given was 7.5 mg/kg/day. Overall, the safety profile observed in patients with DIRA treated with KINERET was consistent with the safety profile in NOMID patients.

There were 16 serious adverse events (SAEs) reported in 4 out of 9 treated patients. The most common type of SAEs reported (5 events in 2 patients) were infections [see *Warnings and Precautions* (5.1)].

The most common adverse events in patients with DIRA were upper respiratory tract infections, rash, pyrexia, influenza like illness and gastroenteritis.

There were no permanent discontinuations of KINERET treatment due to AEs.

Infections

There were 16 infections in 5 patients (reporting rate: 0.28 infections / patient year). The most common infections were upper respiratory tract infections, cellulitis and gastroenteritis.

Hypersensitivity Reactions

One patient with DIRA had a serious event of urticaria on day 10 of KINERET treatment [see *Warnings and Precautions* (5.3)].

Injection Site Reactions

There was one report of injection site pain, which did not cause discontinuation of KINERET treatment.

6.4 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during postapproval use of KINERET. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

Hepato-biliary disorders:

- elevations of transaminases,
- non-infectious hepatitis

Hematologic events:

- thrombocytopenia, including severe thrombocytopenia (i.e platelet counts $<10 \times 10^9/L$)

Skin and subcutaneous tissue disorders:

- Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) [see *Warnings & Precautions* (5.3)]
- injection site amyloid deposits [see *Warnings & Precautions* (5.5)]

7 DRUG INTERACTIONS

No drug-drug interaction studies in human subjects have been conducted. Toxicologic and toxicokinetic studies in rats did not demonstrate any alterations in the clearance or toxicologic profile of either methotrexate or KINERET when the two agents were administered together.

7.1 TNF Blocking Agents

A higher rate of serious infections has been observed in patients treated with concurrent KINERET and etanercept therapy than in patients treated with etanercept alone [see *Warnings and Precautions* (5.2)]. Two percent of patients treated concurrently with KINERET and etanercept developed neutropenia ($ANC < 1 \times 10^9/L$). Use of KINERET in combination with TNF blocking agents is not recommended.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Available data from retrospective studies and case reports on KINERET use in pregnant women are insufficient to identify a drug associated risk of major birth defects, miscarriage, or maternal and fetal adverse events. There are risks to the mother and fetus associated with active rheumatoid arthritis or Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes (CAPS). In animal reproduction studies, subcutaneous administration of anakinra to pregnant rats and rabbits during organogenesis demonstrated no evidence of fetal harm at doses up to 25 times the maximum recommended human dose (MRHD).

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

Clinical Considerations

Disease-associated maternal and/or embryo/fetal risk

Published data suggest the risk of adverse pregnancy outcomes in women with rheumatoid arthritis or CAPS is associated with increased disease activity. Adverse pregnancy outcomes include preterm delivery (before 37 weeks of gestation), low birth weight (<2500 grams), and small for gestational age at birth.

Data

Human Data

The available data from retrospective studies and case reports of anakinra-exposed pregnancies have not identified an increased frequency or pattern of birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcomes. An international multi-center retrospective study of pregnancy outcomes with interleukin-1 inhibitors reported on 23 anakinra-exposed pregnancies. There were 21 live births of healthy infants, 1 miscarriage, and 1 infant with left renal agenesis. The estimated background rate of detected renal malformations is 0.2-2% of all newborns. Another retrospective study reported on 10 anakinra-exposed pregnancies in women with CAPS. There were 9 live births, 1 miscarriage, and 1 fetal demise in a twin pregnancy. The surviving twin was born healthy. Overall, these data cannot definitively establish or exclude any anakinra-associated risks during pregnancy. Methodological limitations of these data include small sample size and the inability to control for confounders such as the timing of drug exposure, underlying maternal disease, and concomitant medication use.

Animal Data

Animal reproduction studies were conducted in rats and rabbits. In embryo-fetal development studies, anakinra was administered throughout the period of organogenesis at the subcutaneous doses of 12.5, 50, and 200 mg/kg/day to pregnant rats from gestation days (GD) 7 to 17 and pregnant rabbits from GD 6 to 18. In these studies, anakinra at doses up to 25 times the MRHD (on a mg/kg basis at maternal subcutaneous doses up to 200 mg/kg/day) revealed no evidence of harm to the fetus.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of anakinra in either human or animal milk or the effects on milk production. Available published data from a small retrospective study and postmarketing case reports do not establish an association between maternal anakinra use during lactation and adverse effects on breastfed infants. The limited clinical data during lactation precludes a clear determination of the risk of KINERET to an infant during lactation. Therefore, the developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for KINERET and any potential adverse effects on the breastfed infant from KINERET or from the underlying maternal condition.

8.4 Pediatric Use

Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease (NOMID)

The NOMID study included 36 pediatric patients: 13 below 2 years, 18 between 2 and 11 years, and 5 between 12 and 17 years of age. A subcutaneous KINERET starting dose of 1–2 mg/kg/day was administered in all age groups. An average maintenance dose of 3–4 mg/kg/day was adequate to maintain clinical response throughout the study irrespective of age but a higher dose was, on occasion, required in severely affected patients. The prefilled syringe does not allow doses lower than 20 mg to be administered.

Deficiency of Interleukin-1 Receptor Antagonist (DIRA)

The study in DIRA patients included 9 pediatric patients (ages 1 month to 9 years at start of KINERET treatment). Most patients received a starting dose of 1 to 2 mg/kg/day. Doses up to 7.5 mg/kg/day were given. The prefilled syringe does not allow doses lower than 20 mg to be administered.

Juvenile Rheumatoid Arthritis (JRA)

The safety and effectiveness of KINERET in the treatment of pediatric patients with Juvenile Rheumatoid Arthritis (JRA) have not been established. KINERET was studied in a single randomized, blinded multi-center trial in 86 patients with polyarticular course JRA; ages 2–17 years receiving a dose of 1 mg/kg subcutaneously daily, up to a maximum dose of 100 mg. The 50 patients who achieved a clinical response after a 12-week open-label run-in were randomized to KINERET (25 patients) or placebo (25 patients), administered daily for an additional 16 weeks. A subset of these patients continued open-label treatment with KINERET for up to 1 year in a companion extension study. An adverse event profile similar to that seen in adult RA patients was observed in these studies. These study data are insufficient to demonstrate efficacy and, therefore, KINERET is not recommended for pediatric use in JRA.

8.5 Geriatric Use

A total of 752 RA patients \geq 65 years of age, including 163 patients \geq 75 years of age, were studied in clinical trials. No differences in safety or effectiveness were observed between these patients and younger patients, but greater sensitivity of some older individuals cannot be ruled out. Because there is a higher incidence of infections in the elderly population in general, caution should be used in treating the elderly.

This drug is known to be substantially excreted by the kidney, and the risk of toxic reactions to this drug may be greater in patients with impaired renal function.

8.6 Renal Impairment

This drug is known to be substantially excreted by the kidney, and the risk of toxic reactions to this drug may be greater in patients with impaired renal function [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

8.7 Hepatic Impairment

No formal studies have been conducted examining the pharmacokinetics of KINERET administered subcutaneously in patients with hepatic impairment.

10 OVERDOSAGE

There have been no cases of overdose reported with KINERET in clinical trials of RA or NOMID. In sepsis trials no serious toxicities attributed to KINERET were seen when administered at mean calculated doses of up to 35 times those given patients with RA over a 72-hour treatment period.

11 DESCRIPTION

KINERET (anakinra) is a recombinant, nonglycosylated form of the human interleukin-1 receptor antagonist (IL-1Ra). KINERET differs from native human IL-1Ra in that it has the addition of a single methionine residue at its amino terminus. KINERET consists of 153 amino acids and has a molecular weight of 17.3 kilodaltons. It is produced by recombinant DNA technology using an *E coli* bacterial expression system.

KINERET is supplied in single use prefilled glass syringes with 29 gauge needles as a sterile, clear, colorless-to-white, preservative free solution for daily subcutaneous (SC) administration. The solution may contain trace amounts of small, translucent-to-white amorphous proteinaceous particles. Each prefilled glass syringe contains: 0.67 mL (100 mg) of anakinra in a solution (pH 6.5) containing anhydrous citric acid (1.29 mg), disodium EDTA (0.12 mg), polysorbate 80 (0.70 mg), and sodium chloride (5.48 mg) in Water for Injection, USP.

The prefilled syringe contains an outer rigid plastic needle shield attached to an inner needle cover. The syringe or needle shield components are not made with natural rubber latex.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

KINERET blocks the biologic activity of IL-1 alpha and beta by competitively inhibiting IL-1 binding to the interleukin-1 type I receptor (IL-1RI), which is expressed in a wide variety of tissues and organs.

IL-1 production is induced in response to inflammatory stimuli and mediates various physiologic responses including inflammatory and immunological responses. IL-1 has a broad range of activities including cartilage degradation by its induction of the rapid loss of proteoglycans, as well as stimulation of bone resorption. The levels of the naturally occurring IL-1Ra in synovium and synovial fluid from RA patients are not sufficient to compete with the elevated amount of locally produced IL-1.

Spontaneous mutations in the CIAS1/NLRP3 gene have been identified in a majority of patients with cryopyrin-associated periodic syndromes such as NOMID. CIAS1/NLRP3 encodes for cryopyrin, a component of the inflammasome. The activated inflammasome results in proteolytic maturation and secretion of IL-1 β , which has an important role in the systemic inflammation and manifestations of NOMID.

DIRA is an autosomal recessive monogenic autoinflammatory disease caused by mutations in the *IL1RN* gene leading to loss of secretion of the interleukin-1 receptor antagonist (IL-1Ra). The deficiency of IL-1Ra results in unopposed IL-1 α and IL-1 β pro-inflammatory signaling causing systemic inflammation with skin and bone involvement.

12.3 Pharmacokinetics

The absolute bioavailability of KINERET after a 70 mg subcutaneous bolus injection in healthy subjects (n = 11) is 95%. In subjects with RA, maximum plasma concentrations of KINERET occurred 3 to 7 hours after subcutaneous administration of KINERET at clinically relevant doses (1 to 2 mg/kg; n = 18); the terminal half-life ranged from 4 to 6 hours. In RA patients, no unexpected accumulation of KINERET was observed after daily subcutaneous doses for up to 24 weeks.

The influence of demographic covariates on the pharmacokinetics of KINERET was studied using population pharmacokinetic analysis encompassing 341 patients receiving daily subcutaneous injection of KINERET at doses of 30, 75, and 150 mg for up to 24 weeks. The estimated KINERET clearance increased with

increasing creatinine clearance and body weight. After adjusting for creatinine clearance and body weight, gender and age were not significant factors for mean plasma clearance.

In NOMID patients, at a median SC dose of 3 mg/kg once daily and a median treatment time of 3.5 years, the median (range) steady-state serum exposure of anakinra was C_{max} 3628 (655–8511) ng/mL (n=16) and C_{24h} 203 (53–1979) ng/mL (n=16). The median (range) half-life of anakinra was 5.7 (3.1–28.2) hours (n=12). There was no obvious gender difference.

Patients With Renal Impairment: The mean plasma clearance of KINERET in subjects with mild (creatinine clearance 50-80 mL/min) and moderate (creatinine clearance 30-49 mL/min) renal insufficiency was reduced by 16% and 50%, respectively. In severe renal insufficiency and end stage renal disease (creatinine clearance < 30 mL/min¹), mean plasma clearance declined by 70% and 75%, respectively. Less than 2.5% of the administered dose of KINERET was removed by hemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis. Based on these observations, a dose schedule change should be considered for subjects with severe renal insufficiency or end stage renal disease [see *Dosage and Administration (2.2)*].

Patients with Hepatic Dysfunction: No formal studies have been conducted examining the pharmacokinetics of KINERET administered subcutaneously in patients with hepatic impairment.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, and Impairment of Fertility

Long-term animal studies to evaluate the carcinogenic potential of KINERET were not conducted. KINERET had no effects on fertility and reproductive performance indices in male and female rats subcutaneous doses up to 200 mg/kg/day (approximately 25 times theMRHD on a mg/kg basis).

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Clinical Studies in RA

The safety and efficacy of KINERET have been evaluated in three randomized, double-blind, placebo-controlled trials of 1790 patients ≥ 18 years of age with active rheumatoid arthritis (RA). An additional fourth study was conducted to assess safety. In the efficacy trials, KINERET was studied in combination with other disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) other than Tumor Necrosis Factor (TNF) blocking agents (Studies 1 and 2) or as a monotherapy (Study 3).

Study 1 involved 899 patients with active RA who had been on a stable dose of methotrexate (MTX) (10 to 25 mg/week) for at least 8 weeks. All patients had at least 6 swollen/painful and 9 tender joints and either a C-reactive protein (CRP) of ≥ 1.5 mg/dL or an erythrocyte sedimentation rate (ESR) of ≥ 28 mm/hr. Patients were randomized to KINERET or placebo in addition to their stable doses of MTX. The first 501 patients were evaluated for signs and symptoms of active RA. The total 899 patients were evaluated for progression of structural damage.

Study 2 evaluated 419 patients with active RA who had received MTX for at least 6 months including a stable dose (15 to 25 mg/week) for at least 3 consecutive months prior to enrollment. Patients were randomized to receive placebo or one of five doses of KINERET subcutaneous daily for 12 to 24 weeks in addition to their stable doses of MTX.

Study 3 evaluated 472 patients with active RA and had similar inclusion criteria to Study 1 except that these patients had received no DMARD for the previous 6 weeks or during the study. Patients were randomized to receive either KINERET or placebo. Patients were DMARD-naïve or had failed no more than 3 DMARDs.

Study 4 was a placebo-controlled, randomized trial designed to assess the safety of KINERET in 1414 patients receiving a variety of concurrent medications for their RA including some DMARD therapies, as well as patients who were DMARD-free. The TNF blocking agents etanercept and infliximab were specifically excluded. Concurrent DMARDs included MTX, sulfasalazine, hydroxychloroquine, gold, penicillamine, leflunomide, and azathioprine. Unlike Studies 1, 2 and 3, patients predisposed to infection due to a history of underlying disease such as pneumonia, asthma, controlled diabetes, and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) were also enrolled [see *Adverse Reactions (6)*].

In Studies 1, 2 and 3, the improvement in signs and symptoms of RA was assessed using the American College of Rheumatology (ACR) response criteria (ACR₂₀, ACR₃₀, ACR₇₀). In these studies, patients treated with KINERET were more likely to achieve an ACR₂₀ or higher magnitude of response (ACR₃₀ and ACR₇₀) than patients treated with placebo (Table 3). The treatment response rates did not differ based on gender or ethnic group. The results of the ACR component scores in Study 1 are shown in Table 4.

Most clinical responses, both in patients receiving placebo and patients receiving KINERET, occurred within 12 weeks of enrollment.

Table 3: Percent of Patients with ACR Responses in Studies 1 and 3

Response	Study 1 (Patients on MTX)		Study 3 (No DMARDs)		
	Placebo (n = 251)	KINERET 100 mg/day (n = 250)	Placebo (n = 119)	KINERET 75 mg/day (n = 115)	KINERET 150 mg/day (n = 115)
ACR ₂₀					
Month 3	24%	34% ^a	23%	33%	33%
Month 6	22%	38% ^c	27%	34%	43% ^a
ACR ₃₀					
Month 3	6%	13% ^b	5%	10%	8%
Month 6	8%	17% ^b	8%	11%	19% ^a
ACR ₇₀					
Month 3	0%	3% ^a	0%	0%	0%
Month 6	2%	6% ^a	1%	1%	1%

^a p < 0.05, KINERET versus placebo

^b p < 0.01, KINERET versus placebo

^c p < 0.001, KINERET versus placebo

Table 4: Median ACR Component Scores in Study 1

Parameter (median)	Placebo/MTX (n = 251)		KINERET/MTX 100 mg/day (n = 250)	
	Baseline	Month 6	Baseline	Month 6
Patient Reported Outcomes				
Disability index ^a	1.38	1.13	1.38	1.00

Patient global assessment ^b	51.0	41.0	51.0	29.0
Pain ^b	56.0	44.0	63.0	34.0
Objective Measures				
ESR (mm/hr)	35.0	32.0	36.0	19.0
CRP (mg/dL)	2.2	1.6	2.2	0.5
Physician's Assessments				
Tender/painful joints ^c	20.0	11.0	23.0	9.0
Physician global assessment ^b	59.0	31.0	59.0	26.0
Swollen joints ^d	18.0	10.5	17.0	9.0

^a Health Assessment Questionnaire; 0 = best, 3 = worst; includes eight categories: dressing and grooming, arising, eating, walking, hygiene, reach, grip, and activities.

^b Visual analog scale; 0 = best, 100 = worst

^c Scale 0 to 68

^d Scale 0 to 66

A 24-week study was conducted in 242 patients with active RA on background methotrexate who were randomized to receive either etanercept alone or the combination of KINERET and etanercept. The ACR₅₀ response rate was 31% for patients treated with the combination of KINERET and etanercept and 41% for patients treated with etanercept alone, indicating no added clinical benefit of the combination over etanercept alone. Serious infections were increased with the combination compared to etanercept alone [see Warnings and Precautions (5.1)].

In Study 1, the effect of KINERET on the progression of structural damage was assessed by measuring the change from baseline at month 12 in the Total Modified Sharp Score (TSS) and its subcomponents, erosion score, and joint space narrowing (JSN) score.² Radiographs of hands/wrists and forefeet were obtained at baseline, 6 months and 12 months and scored by readers who were unaware of treatment group. A difference between placebo and KINERET for change in TSS, erosion score (ES) and JSN score was observed at 12 months (Table 5).

Table 5: Mean Radiographic Changes Over 12 Months in Study 1

	Placebo/MTX (N = 450)		KINERET 100 mg/day /MTX (N = 449)		Placebo/MTX vs. KINERET/MTX	
	Baseline	Change at Month 12	Baseline	Change at Month 12	95% Confidence Interval*	p-value**
TSS	52	2.6	50	1.7	0.9 [0.3, 1.6]	< 0.001
Erosion	28	1.6	25	1.1	0.5 [0.1, 1.0]	0.024
JSN	24	1.1	25	0.7	0.4 [0.1, 0.7]	< 0.001

* Differences and 95% confidence intervals for the differences in change scores between Placebo/MTX and KINERET/MTX

** Based on Wilcoxon rank-sum test

The disability index of the Health Assessment Questionnaire (HAQ) was administered monthly for the first six months and quarterly thereafter during Study 1. Health outcomes were assessed by the Short Form-36 (SF-36) questionnaire. The 1-year data on HAQ in Study 1 showed more improvement with KINERET than placebo. The physical component summary (PCS) score of the SF-36 also showed more improvement with KINERET than placebo but not the mental component summary (MCS).

14.2 Clinical Studies in NOMID

The efficacy of KINERET was evaluated in a prospective, long-term, open-label and uncontrolled study which incorporated a withdrawal period in a subset of 11 patients. This study included 43 NOMID patients 0.7 to 46 years of age treated for up to 60 months. Patients were given an initial KINERET dose of 1–2.4 mg/kg body weight. During the study, the dose was adjusted by 0.5 to 1 mg/kg increments to a protocol-specified maximum of 10 mg/kg daily, titrated to control signs and symptoms of disease. The maximum dose actually studied was 7.6 mg/kg/day. The average maintenance dose was 3 to 4 mg/kg daily. In general, the dose was given once daily, but for some patients, the dose was split into twice daily administrations for better control of disease activity.

NOMID symptoms were assessed with a disease-specific Diary Symptom Sum Score (DSSS), which included the prominent disease symptoms fever, rash, joint pain, vomiting, and headache. In addition, serum amyloid A (SAA), hsCRP, and ESR levels were monitored. Changes in clinical and laboratory parameters from baseline to Months 3 to 6 and from Month 3 (before withdrawal) to the end of the withdrawal period were assessed in the subset of patients who underwent withdrawal. The estimated changes from baseline in DSSS are summarized through Month 60 in Table 6. Results were consistent across all subgroups, including age, gender, presence of CIAS1 mutation, and disease phenotype. Improvements occurred in all individual disease symptoms comprising the DSSS (Table 7), as well as in the serum markers of inflammation. For the 11 patients who went through a withdrawal phase, disease symptoms and serum markers of inflammation worsened after withdrawal and promptly responded to reinstitution of KINERET therapy. Upon withdrawal of treatment, the median time until disease flare criteria were met was 5 days.

Table 6. Estimated change from baseline in DSSS in NOMID patients (N=29)

Time point	Estimated mean change from baseline in DSSS ^a	95% confidence interval
Month 3-6	-3.5	-3.7 to -3.3
Month 12	-3.6	-3.9 to -3.3
Month 36	-3.5	-3.8 to -3.2
Month 60	-3.5	-3.8 to -3.1

^aMean (SD) baseline value was 4.5 (3.2)

Table 7. Individual diary key symptom scores by visit (ITT diary population)

Visit (month)	Number of	Fever score ^a	Rash score ^a	Joint pain	Vomiting	Headache
---------------	-----------	--------------------------	-------------------------	------------	----------	----------

	patients			score*	score*	score*
Baseline	29	0.5 (0.8)	1.9 (1.1)	1.2 (1.1)	0.1 (0.2)	0.9 (1.0)
1	28	0.1 (0.1)	0.3 (0.5)	0.2 (0.3)	0.0 (0.0)	0.2 (0.3)
3	26	0.1 (0.2)	0.1 (0.2)	0.2 (0.4)	0.0 (0.1)	0.1 (0.2)
6	25	0.0 (0.1)	0.1 (0.1)	0.2 (0.4)	0.0 (0.1)	0.2 (0.3)
12	24	0.1 (0.1)	0.1 (0.2)	0.1 (0.2)	0.0 (0.1)	0.1 (0.2)
36	19	0.0 (0.2)	0.0 (0.2)	0.1 (0.3)	0.0 (0.0)	0.2 (0.6)
60	15	0.0 (0.0)	0.1 (0.3)	0.3 (0.7)	0.0 (0.0)	0.1 (0.3)

*mean (SD)

KINERET treatment also appeared to be associated with improvement of, or stability in, assessments of other NOMID disease manifestations, such as CNS, audiogram, and visual acuity data, up to Month 60.

14.3 Clinical Studies in DIRA

The safety and efficacy of KINERET were evaluated in a long-term natural history study including 9 DIRA patients (ages 1 month to 9 years at the start of KINERET treatment) treated with KINERET for up to 10 years. All patients had genetically confirmed DIRA. The starting dose of KINERET was 1 to 2 mg/kg/day in the 6 patients for which the dose was reported. The dose was then individually adjusted to reach a stable efficacious dose to control active inflammation. The highest KINERET dose studied was 7.5 mg/kg/day. At the last visit during the first KINERET treatment period, the dose ranged between 2.2 and 6.1 mg/kg/day. Inflammatory remission was defined as achievement of all of the following criteria: CRP \leq 5 mg/L, no pustulosis, no inflammatory bone disease, and no concomitant glucocorticosteroid use. All 9 patients achieved inflammatory remission while on KINERET treatment.

15 REFERENCES

1. Cockcroft DW and Gault HM. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16:31-41.
2. Sharp JT, Young DY, Bluhm GB, et al. How many joints in the hands and wrists should be included in a score of radiologic abnormalities used to assess rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum.* 1985; 28:1326-1335.
3. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Database (SEER) Program. SEER Incidence Crude Rates, 11 Registries, 1992-1999.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

KINERET is supplied in single-use preservative free, prefilled glass syringes with 29 gauge needles. Each prefilled glass syringe contains 100 mg of anakinra per 0.67 mL. The full syringe contains 100 mg anakinra. KINERET is dispensed in a 1 x 7 syringe dispensing pack containing 7 syringes (NDC 66658-234-07).

Storage

KINERET should be stored in the refrigerator at 2°C to 8°C (36°F to 46°F). **DO NOT FREEZE OR SHAKE.** Protect from light.

Rx only

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information and Instructions for Use).

Instruct patients and their caregivers on the proper dosage and administration of KINERET and provide all patients with the "Patient information and Instructions for Use" insert. While this Patient Information and Instructions for Use provides information about the product and its use, it is not intended to take the place of regular discussions between the patient and healthcare provider. The ability to inject subcutaneously should be assessed to ensure proper administration of KINERET. Thoroughly instruct patients and their caregivers on the importance of proper disposal and caution against the reuse of needles, syringes, and drug product. A puncture-resistant container for the disposal of used syringes should be available to the patient. The full container should be disposed of according to the directions provided by the healthcare provider.

Infections: Inform patients that KINERET may lower the ability of their immune system to fight infections. Advise patients of the importance of contacting their doctor if they develop any symptoms of infection.

Injection-site reactions: Physicians should explain to patients that almost a quarter of patients in the clinical trial experienced a reaction at the injection site. Injection-site reactions may include pain, erythema, swelling, prurities, bruising, mass, inflammation, dermatitis, edema, urticaria, vesicles, warmth, and hemorrhage. Inform patients or their caregivers that the prefilled syringe should be removed from refrigeration and left at room temperature for 30 minutes before injecting. Patients should be advised to rotate the injection site and to avoid injecting into an area that is already swollen or red. Any persistent reaction should be brought to the attention of the prescribing physician.

Hypersensitivity reactions: Inform patients that serious allergic and skin reactions have been reported with KINERET. Advise patients to stop taking KINERET and seek immediate medical attention if they experience any symptoms suggesting allergic reactions (including rash, hives, and swelling of the face, lips, tongue, and throat that may cause difficulty in breathing or swallowing). Inform patients with DIRA and their caregivers, that DIRA patients may have an increased risk of allergic reactions, particularly in the first several weeks of treatment and they should be monitored closely.



Manufactured by:

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
SE-112 76 Stockholm, Sweden
U.S. License No. 1859

© Swedish Orphan Biovitrum AB (publ). All rights reserved.

The product, its production and/or its use may be covered by one or more US Patents, including US Patent Nos. 6,599,873 and 6,858,409 as well as other patents or patents pending.

Patient Information
KINERET® (KIN-eh-ret)
(anakinra)
injection, for subcutaneous use

What is KINERET?

KINERET is a prescription medicine called an interleukin-1 receptor antagonist (IL-1Ra) used to:

- Reduce the signs and symptoms and slow the damage of moderate to severe active rheumatoid arthritis (RA) in people age 18 years and older when 1 or more other medicines for RA have not worked.
- Treat people with a form of Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes (CAPS) called Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease (NOMID).
- Treat people with Deficiency of Interleukin-1 Receptor Antagonist (DIRA).

KINERET is not for children with Juvenile Rheumatoid Arthritis.

Do not use KINERET if you are allergic to:

- proteins made from bacteria called E.Coli. Ask your healthcare provider if you are not sure.
- anakinra or any of the ingredients in KINERET. See the end of this leaflet for a complete list of ingredients in KINERET.

Before you use KINERET, tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you:

- have an infection, a history of infections that keep coming back or other problems that can increase your risk of infections.
- are scheduled to receive any vaccines. People using KINERET should not receive live vaccines.
- have kidney problems.
- are pregnant or plan to become pregnant. It is not known if KINERET will harm your unborn baby.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if KINERET passes into your breast milk. You and your healthcare provider should decide if you will use KINERET or breastfeed.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements.

KINERET and other medicines may affect each other and cause serious side effects.

Especially, tell your healthcare provider if you take certain other medicines that:

- affect your immune system called Tumor Necrosis Factor (TNF) blockers

Ask your healthcare provider for a list of these medicines if you are not sure.

Know the medicines you take. Keep a list of your medicines and show it to your healthcare provider and pharmacist when you get a new prescription.

How should I use KINERET?

- Read the **Instructions for Use** at the end of this Patient Information for information about the right way to use KINERET.
- Use KINERET exactly as your healthcare provider tells you to.
- You may not have to use all of the liquid medicine in the prefilled syringe. Your healthcare provider will show you how to find the correct dose of KINERET for you or your child.
- KINERET is given by injection under your skin.
- Inject KINERET at about the same time each day.
- If you have a kidney problem your healthcare provider may need to change how often you use your KINERET injections.
- If you miss a dose of KINERET, talk to your healthcare provider to find out when you should use your next injection.

What are the possible side effects of KINERET?

KINERET may cause serious side effects, including:

- **serious infections.** KINERET may lower your ability to fight infections. During your treatment with KINERET, call your healthcare provider right away if you:
 - get an infection.
 - have any sign of an infection including a fever or chills.
 - have any open sores on your body.You may get an infection if you receive live vaccines while you use KINERET. You should not receive live vaccines while you use KINERET.
- **serious allergic reactions.** Stop using KINERET, call your healthcare provider and, get emergency help right away if you have any of these symptoms of a serious allergic reaction:
 - swelling of your face, lips, mouth or tongue
 - trouble breathing
 - wheezing
 - severe itching
 - skin rash, hives, redness, or swelling outside of the injection site area
 - dizziness or fainting
 - fast heartbeat or pounding in your chest (tachycardia)

- sweating

People with DIRA may have an increased risk of allergic reactions, especially in the first several weeks.

- **decreased ability of your body to fight infections (immunosuppression).** It is not known if treatment with medicines that cause immunosuppression, like KINERET, affect your risk of getting cancer.
- **amyloidosis.** Change (rotate) injection sites within the area you chose with each dose to reduce your risk of getting injection site amyloid deposits (a hard lump under the skin). If you develop amyloid deposits, your healthcare provider should monitor for symptoms and signs of systemic amyloidosis such as protein in urine.
 - **Do not** use the exact same spot for each injection.
 - **Do not** inject into abnormal skin (e.g., skin that is bruised, red, scaly, pitted, scarred, hard, thickened, lumpy, damaged, tender or a stretch mark).
- **low white blood cell count (neutropenia).** KINERET may cause you to have a lower number of certain white blood cells (neutrophils). Neutrophils are important in fighting infections. You should have blood tests before starting treatment with KINERET, then monthly for 3 months. After the first 3 months you should have your blood tested every 3 months for up to 1 year.

The most common side effects of KINERET include:

- injection site skin reactions. The symptoms of injection site skin reactions may include:
 - redness
 - swelling
 - bruising
 - itching
 - stinging

Most injection site reactions are mild, happen early during treatment, and last about 14 to 28 days. Injection site reactions have been observed less frequently in people with NOMID.

- rheumatoid arthritis (RA) gets worse even with treatment, if you already have RA
- headache
- nausea and vomiting
- diarrhea
- joint pain
- fever
- feeling like you have the flu
- sore throat or runny nose
- sinus infection
- pain in your stomach area

Tell your healthcare provider if you have any side effect that bothers you or that does not go away.

These are not all of the possible side effects of KINERET. For more information, ask your healthcare provider or pharmacist.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store KINERET?

- Store KINERET in the refrigerator between 36°F to 46°F (2°C to 8°C).
- **Do not freeze or shake KINERET.**
- Keep KINERET in its original carton and away from light.

Keep KINERET and all medicines out of the reach of children.

General information about the safe and effective use of KINERET.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Patient Information Leaflet. Do not use KINERET for a condition for which it was not prescribed. Do not give KINERET to other people, even if they have the same symptoms that you have. It may harm them. You can ask your pharmacist or healthcare provider for information about KINERET that is written for health professionals.

What are the ingredients in KINERET?

Active ingredient: anakinra.

Inactive ingredients: anhydrous citric acid, disodium EDTA, polysorbate 80, and sodium chloride in Water for Injection, USP.

Manufactured by:
Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
SE-112 76 Stockholm, Sweden
License No. 1859

© Swedish Orphan Biovitrum AB (publ). All rights reserved.

For more information, go to www.kineretrx.com or call 1-866-547-0644.

This Patient Information has been approved by the U.S. Food and Drug Administration

Revised: October 2025

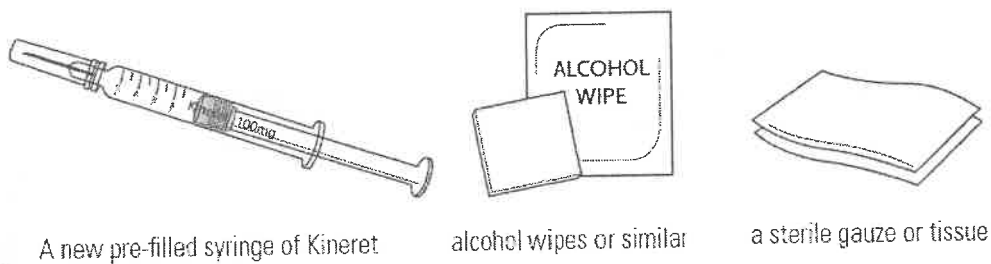
Instructions for Use
KINERET® (KIN-eh-ret)
(anakinra)
injection, for subcutaneous use

Read this Instructions for Use before you start using KINERET and each time you get a refill. There may be new information. This information does not take the place of talking to your healthcare provider about your medical condition or your treatment.

Supplies you will need to give your KINERET injection: See Figure A.

- 1 KINERET prefilled syringe
- 1 alcohol wipe
- 1 dry sterile gauze or tissue
- 1 puncture-resistant sharps disposal container

EQUIPMENT: To give yourself a subcutaneous injection you will need:



A new pre-filled syringe of Kineret

alcohol wipes or similar

a sterile gauze or tissue

Figure A

Each KINERET dose comes in a prefilled glass syringe. There are 7 syringes in each new KINERET box, 1 for each day of the week. Use a new KINERET syringe each day. Use the KINERET prefilled syringe that matches the day of the week until all 7 syringes are used.

Setting up for your injection:

- Step 1.** Take the carton containing the prefilled syringes of KINERET out of the refrigerator. Remove the prefilled syringe from the box that matches the day of the week. Put the carton containing the remaining prefilled syringes back in the refrigerator.
- Step 2.** Find a clean, flat work surface, such as a table.
- Step 3.** Check the expiration date (EXP) on the syringe label. **See Figure B.**

If the expiration date has passed, **do not** use the syringe. Call your pharmacist or call 1-866-773-5274 for assistance.

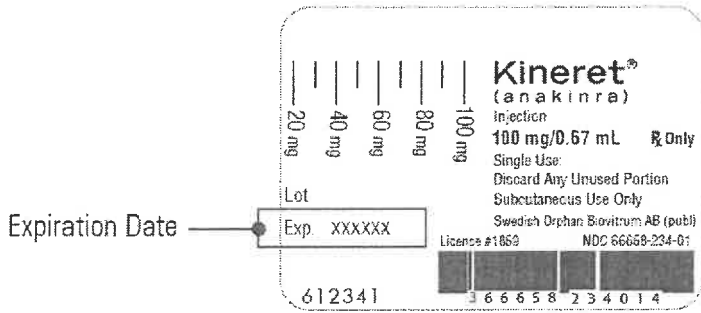


Figure B

Step 4. Take the KINERET prefilled syringe out of the refrigerator and leave it in room temperature for 30 minutes before your injection.

Make sure the liquid medicine in the prefilled syringe is clear and colorless. It is normal to see a small amount of tiny particles that are white, or that you can see through. **Do not** inject the medicine if it is cloudy or discolored, or has large or colored particles. Call your healthcare provider or pharmacist if you have any questions about your KINERET prefilled syringe.

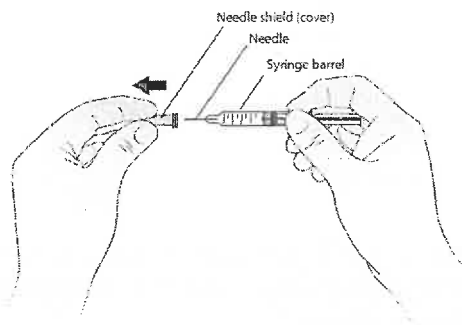
Step 5. Gather all the supplies you will need for your injection.

Step 6. Wash your hands with soap and warm water.

Preparing your correct dose of KINERET:

- **Preparing a 100 mg dose of KINERET:**

- Hold the syringe barrel and pull the cover straight off the needle. **See Figure C.** Do not touch the needle or push the plunger. Throw away the needle cover.



- You may notice small air bubbles in the prefilled syringe. You do not have to remove the air bubbles before injecting. Injecting the solution with the air bubbles is harmless.
- Carefully place the barrel of the syringe on the table until you are ready to inject. **Do not let the needle touch the table. Do not recap the needle.**

- **How to prepare a dose of KINERET less than 100 mg:**

- Hold the syringe in 1 hand with the needle pointing straight upwards. **See Figure D.** Put your thumb on the plunger rod and push slowly until you see a tiny liquid drop at the tip of the needle.

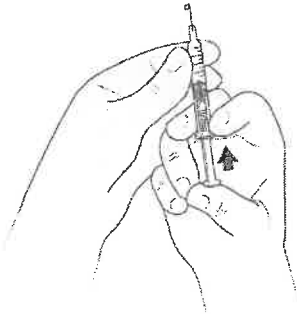


Figure D

- Turn the syringe so that the needle is now pointing downwards. Place a sterile gauze or tissue on a flat surface and hold the syringe above it with the needle pointing towards the gauze or tissue. **See Figure E.** Make sure the needle does not touch the gauze or tissue.

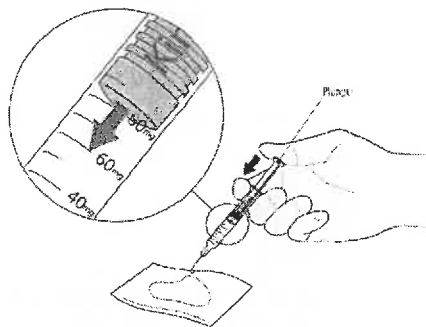


Figure E

- Put your thumb on the plunger rod and push slowly until you can see that the top of the plunger has reached the correct number for your KINERET dose your healthcare provider has prescribed. The liquid that was pushed out of the needle will be absorbed by the gauze or tissue. **See Figure E.**
- If you are not able to select the correct dose of KINERET, throw away the syringe and use a new one.
- Carefully place the barrel of the syringe on the table until you are ready to inject. **Do not let the needle touch the table. Do not recap the needle.**

Selecting and preparing the injection site:

Step 7. Choose an injection site. **See Figure F.**

Recommended injection sites for adults and children include:

- outer area of the upper arms
- abdomen (except the 2-inch area around the belly button)
- front of the middle thighs
- upper outer areas of the buttocks

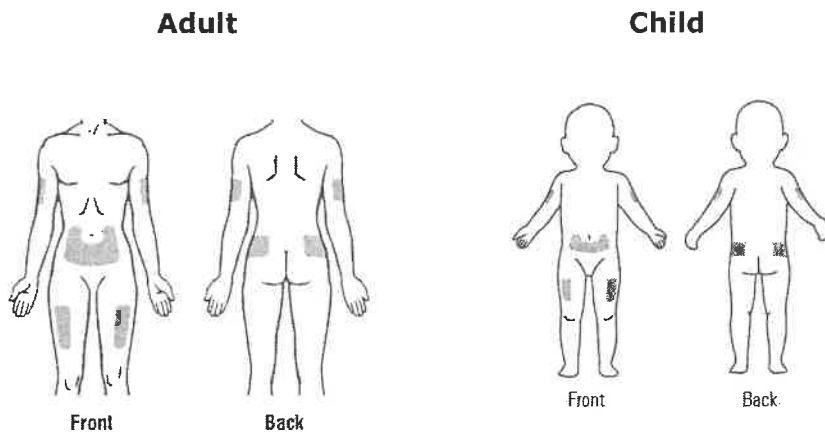


Figure F

Choose a new site each time you use KINERET. Choosing a new site may reduce your risk of getting injection site amyloid deposits (a hard lump under the skin) help avoid soreness at 1 site. Do not inject into abnormal skin (e.g., skin that is bruised, red, scaly, pitted, scarred, hard, thickened, lumpy, damaged, tender or a stretch mark). Do not inject KINERET close to a vein that you can see under the surface of your skin.

- Clean your injection site with an alcohol swab. Let the area dry completely.

Giving your injection:

Step 8. Gently pinch a fold of skin at the cleaned injection site.

Step 9. With your other hand, hold the syringe like a pencil at a 45 degree to 90 degree angle to the skin. With a quick, dart-like motion insert the needle into the skin. **See Figure G.**

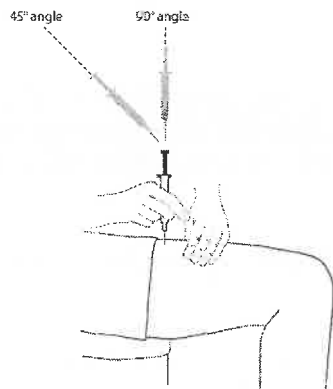


Figure G

Step 10. After the needle is inserted into the skin, slowly push the plunger all the way down to inject KINERET. **See Figure H.**

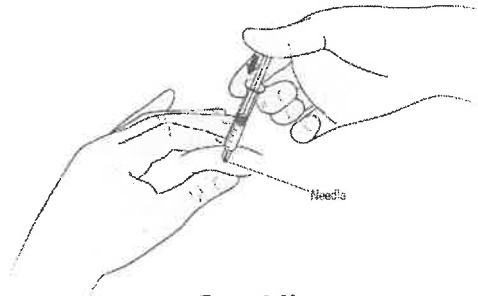


Figure H

Step 11. When the syringe is empty, pull the needle out of the skin while carefully keeping the needle at the same angle as inserted. **See Figure I.**

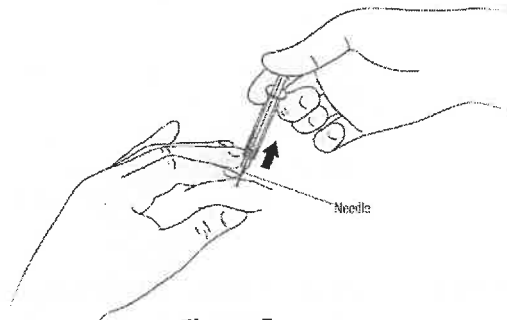


Figure I

Step 12. Place a dry cotton ball or gauze pad over the injection site and press for several seconds. **See Figure J.** Do not use an alcohol swab as it may cause stinging. If there is a little bleeding, you may cover the injection site with a small bandage.

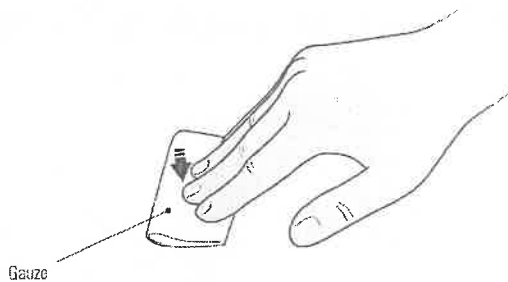


Figure J

Important Information about your KINERET prefilled syringe:

- Use each KINERET prefilled syringe only 1 time. **Do not** use a syringe more than 1 time. **Do not** recap a needle.
- You may not have to use all of the liquid medicine in the prefilled syringe. Your healthcare provider will show you how to find the correct dose of KINERET for you or your child.
- If you notice that some medicine is left in the prefilled syringe, do not inject again with the same prefilled syringe.
- **If you drop a prefilled syringe, do not use it.** The glass syringe may be broken, or the

needle may be bent or dirty. Throw away the prefilled syringe and replace it with a new one. Take a new prefilled syringe from what would be the last day of the week in your current box. For example, if you start on Wednesday, the last day of the week in your series is Tuesday. After using all the remaining prefilled syringes in your current box, start your next box of KINERET prefilled syringes.

Disposal of your KINERET syringes:

- Put your used syringes in a FDA-cleared sharps disposal container right away after use. **Do not throw away (dispose of) loose syringes in your household trash.**
- If you do not have a FDA-cleared sharps disposal container, you may use a household container that is:
 - made of a heavy-duty plastic
 - can be closed with a tight-fitting, puncture-resistant lid, without sharps being able to come out
 - upright and stable during use
 - leak-resistant
 - properly labeled to warn of hazardous waste inside the container
- When your sharps disposal container is almost full, you will need to follow your community guidelines for the right way to dispose of your sharps disposal container. There may be state or local laws about how you should throw away used needles and syringes. For more information about safe sharps disposal, and for specific information about sharps disposal in the state that you live in, go to the FDA's website at: <http://www.fda.gov/safesharpsdisposal>.
- Do not dispose of your used sharps disposal container in your household trash unless your community guidelines permit this. Do not recycle your used sharps disposal container.
- Throw away the wet gauze or tissue with your syringe and clean the table surface with a fresh swab.

This Patient Information and Instructions for Use has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.



Manufactured by:

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
SE-112 76 Stockholm, Sweden
License No. 1859

© Swedish Orphan Biovitrum AB (publ). All rights reserved.

Revised Date: 10/2025

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Kineret 100 mg/0,67 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka kalibrirana napunjena štrcaljka sadrži 100 mg anakinre* u 0,67 ml (150 mg/ml).

* Antagonist receptora humanog interleukina-1 (r-metHuIL-1ra) proizveden na stanicama *Escherichia coli* tehnologijom rekombinantne DNK.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija).

Bistra, bezbojna do bijela otopina za injekciju koja može sadržavati neke prozirne do bijele amorfne čestice porijeklom od lijeka.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Reumatoidni artritis (RA)

Kineret je indiciran u odraslih za liječenje znakova i simptoma RA u kombinaciji s metotreksatom, u osoba s neodgovarajućim odgovorom na sam metotreksat.

Sindromi periodičnih vrućica

Kineret je indiciran za liječenje sljedećih autoupalnih sindroma periodičnih vrućica u odraslih, adolescenata, djece i dojenčadi u dobi od 8 mjeseci i starije s tjelesnom težinom od najmanje 10 kg ili više:

Periodični sindromi povezani s kriopirinom (engl. Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS)

Kineret je indiciran za liječenje CAPS-a, uključujući:

- neonatalnu multisistemsku upalnu bolest (engl. *Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease, NOMID*) / kronični infantilni neurološki, kutani i zglobovi sindrom (engl. *Chronic Infantile Neurological, Cutaneous, Articular Syndrome, CINCA*)
- Muckle-Wellsov sindrom (MWS)
- obiteljski autoupalni sindrom uzrokovan hladnoćom (engl. *Familial Cold Autoinflammatory Syndrome, FCAS*)

Obiteljska mediteranska groznica (engl. Familial Mediterranean Fever, FMF)

Kineret je indiciran za liječenje obiteljske mediteranske groznice. Kineret je potrebno davati u kombinaciji s kolhicinom, ako je primjereno.

Stillova bolest

Kineret je indiciran u odraslih, adolescenata, djece i dojenčadi u dobi od 8 mjeseci i starije s tjelesnom težinom od najmanje 10 kg ili više za liječenje Stillove bolesti, uključujući sistemski juvenilni idiopatski artritis (engl. *Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis, SJIA*) i Stillovu bolest odrasle dobi (engl. *Adult-Onset Still's Disease, AOSD*), s prisutnim sistemskim značajkama umjerene do visoke aktivnosti bolesti ili u bolesnika u kojih aktivnost bolesti traje i nakon liječenja nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAIL-ovima) ili glukokortikoidima.

Stillova bolest: Podaci za starije osobe su ograničeni. Ne očekuje se potreba za prilagodbom doze.

Pedijatrijska populacija (<18 godina)

Nema dostupnih podataka za djecu mlađu od 8 mjeseci.

RA: Djelotvornost Kinereta u djece s RA (juvenilnim idiopatskim artritisom, JIA) u dobi od 0 do 18 godina nije ustanovljena.

CAPS: Doziranje i način primjene u djece i dojenčadi u dobi od 8 mjeseci i starijih s tjelesnom težinom od najmanje 10 kg ili više isti su kao i u odraslih bolesnika s CAPS-om, razmjerno tjelesnoj težini.

FMF: U djece s tjelesnom težinom manjom od 50 kg doza se određuje prema tjelesnoj težini s preporučenom dozom od 1-2 mg/kg/dan, a u bolesnika s tjelesnom težinom od 50 kg ili više primjenjuje se doza od 100 mg/dan. U djece s neodgovarajućim odgovorom doza se može povećati do 4 mg/kg/dan.

Podaci o djelotvornosti lijeka Kineret u djece mlađe od 2 godine s FMF-om su ograničeni.

Stillova bolest: U djece s tjelesnom težinom manjom od 50 kg doza se određuje prema tjelesnoj težini s početnom dozom od 1-2 mg/kg/dan, a u bolesnika s tjelesnom težinom od 50 kg ili više primjenjuje se doza od 100 mg/dan. U djece s neodgovarajućim odgovorom doza se može povećati do 4 mg/kg/dan.

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij B).

Kineret treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre.

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega (CL_{cr} 60 do 89 ml/min). Kineret treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (CL_{cr} 30 do 59 ml/min). U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ($CL_{cr} < 30$ ml/min) ili u završnom stadiju bubrežne bolesti, uključujući one na dijalizi, treba razmotriti primjenu propisane doze Kinereta svaki drugi dan.

Način primjene

Kineret se primjenjuje supkutanom injekcijom.

Kineret se isporučuje spreman za uporabu u kalibriranoj napunjenoj štrcaljki. Kalibrirana napunjena štrcaljka omogućuje primjenu doza od 20 do 100 mg. Budući da je minimalna doza 20 mg, štrcaljka nije prikladna za pedijatrijske bolesnike s tjelesnom težinom manjom od 10 kg. Napunjenu štrcaljku ne smije se tresti. Upute za uporabu i rukovanje nalaze se u dijelu 6.6.

Preporučuje se izmjena mjesta injiciranja kako bi se izbjegla nelagoda na mjestu primjene. Hlađenje mjesta primjene, zagrijavanje injekcijske tekućine do sobne temperature, uporaba hladnih obloga (prije i nakon primjene) i topikalna primjena glukokortikoida i antihistaminika nakon primjene mogu ublažiti znakove i simptome reakcija na mjestu primjene.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 ili na proteine porijeklom iz *E. coli*.

Liječenje Kineretom ne smije se započeti u bolesnika s neutropenijom ($ABN < 1,5 \times 10^9/l$) (vidjeti dio 4.4).

Kineret se može davati kao monoterapija ili u kombinaciji s drugim protuupalnim lijekovima i lijekovima koji modificiraju tijek bolesti (engl. *disease-modifying antirheumatic drugs*, DMARD).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje Kineretom treba započeti i nadzirati liječnik specijalist iskusan u dijagnosticiranju i liječenju RA, CAPS-a, FMF-a i Stillove bolesti.

Doziranje

RA: Odrasli

Preporučena doza Kinereta je 100 mg primijenjena jednom dnevno supkutanom injekcijom. Dozu treba primijeniti približno u isto vrijeme svaki dan.

CAPS: Odrasli, adolescenti, djeca i dojenčad u dobi od 8 mjeseci i stariji s tjelesnom težinom od najmanje 10 kg ili više

Početna doza

Preporučena početna doza za sve podvrste CAPS-a iznosi 1-2 mg/kg/dan primijenjena supkutanom injekcijom.

Terapijski odgovor prvenstveno se očituje u ublažavanju kliničkih simptoma kao što su vrućica, osip, bol u zglobovima i glavobolja, ali i u razini upalnih markera u serumu (CRP/SAA razine) ili u ponovnom izbijanju bolesti.

Doza održavanja kod blagog CAPS-a (FCAS, blagi MWS)

Bolest se obično može dobro kontrolirati održavanjem preporučene početne doze (1-2 mg/kg/dan).

Doza održavanja kod teškog CAPS-a (MWS i NOMID/CINCA)

Ovisno o terapijskom odgovoru, unutar 1-2 mjeseca može biti potrebno povisiti dozu. Uobičajena doza održavanja kod teškog CAPS-a iznosi 3-4 mg/kg/dan, a može se prilagoditi do maksimalno 8 mg/kg/dan.

Osim praćenja kliničkih simptoma i upalnih markera kod teškog CAPS-a, nakon početna 3 mjeseca liječenja preporučuje se i ocjena upale središnjeg živčanog sustava, uključujući unutarnje uho (MR ili CT, lumbalna punkcija i audiologija) i oči (oftalmološki pregled), a potom svakih 6 mjeseci dok se ne utvrdi učinkovita doza liječenja. Ako je bolest klinički dobro kontrolirana, praćenje središnjeg živčanog sustava i očiju može se provoditi jednom godišnje.

FMF

Preporučena doza za bolesnike s tjelesnom težinom od 50 kg ili većom iznosi 100 mg/dan primijenjeno supkutanom injekcijom. U bolesnika s tjelesnom težinom manjom od 50 kg dozu treba odrediti prema tjelesnoj težini s preporučenom dozom od 1-2 mg/kg/dan.

Stillova bolest

Preporučena doza za bolesnike s tjelesnom težinom od 50 kg ili većom iznosi 100 mg/dan primijenjeno supkutanom injekcijom. U bolesnika s tjelesnom težinom manjom od 50 kg dozu treba odrediti prema tjelesnoj težini s početnom dozom od 1-2 mg/kg/dan.

Odgovor na liječenje treba procijeniti nakon 1 mjeseca: u slučaju i dalje prisutnih sistemskih manifestacija, dozu se u djece može prilagoditi ili ordinirajući liječnik treba ponovno razmotriti nastavak liječenja Kineretom.

Starija populacija (> 65 godina)

RA: Nije potrebna prilagodba doze. Doziranje i primjena jednaki su za odrasle u dobi od 18 do 64 godine.

CAPS: Podaci za starije osobe su ograničeni. Ne očekuje se potreba za prilagodbom doze.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Alergijske reakcije

Alergijske reakcije, uključujući anafilaktičke reakcije i angioedem prijavljene su manje često. Većina ovih reakcija bili su makulopapularni ili urtikarijski osipi.

U slučaju teške alergijske reakcije, primjenu Kinereta treba prekinuti i započeti s odgovarajućim liječenjem.

Hepatički događaji

U kliničkim ispitivanjima zabilježena su prolazna povećanja razine jetrenih enzima. Povećanja nisu bila povezana sa znakovima ili simptomima hepatocelularnog oštećenja, osim u jednog bolesnika sa SJIA u kojeg se razvio ozbiljan hepatitis povezan s infekcijom citomegalovirusom.

U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su hepatički događaji koji nisu utjecali na funkciju jetre. Većina bolesnika bila je liječena zbog Stillove bolesti ili je imala predisponirajuće čimbenike, npr. povišenja transaminaza u anamnezi. Nadalje, u bolesnika sa Stillovom bolešću tijekom liječenja Kineretom prijavljeni su slučajevi neinfektivnog hepatitisa, uključujući povremeno i slučajeve akutnog zatajenja jetre.

Hepatički događaji u bolesnika sa Stillovom bolešću uglavnom se javljaju tijekom prvog mjeseca liječenja Kineretom. Treba razmotriti rutinsko praćenje jetrenih enzima tijekom prvog mjeseca liječenja, posebice ako bolesnik ima predisponirajuće čimbenike ili razvije simptome koji upućuju na disfunkciju jetre.

Sigurnost i djelotvornost Kinereta u bolesnika s vrijednostima AST/ALT $\geq 1,5$ x u odnosu na gornju granicu normale nisu ocijenjene.

Ozbiljne infekcije

Kineret je povezan s povećanom incidencijom ozbiljnih infekcija (1,8%) naspram placeba (0,7%) u bolesnika s RA. U manjeg broja bolesnika s astmom, incidencija ozbiljne infekcije bila je viša u bolesnika liječenih Kineretom (4,5%) naspram bolesnika liječenih placebo (0%). Infekcije su uglavnom pogađale dišni sustav.

Sigurnost i djelotvornost Kinereta u bolesnika s kroničnim i teškim infekcijama nisu procjenjivane.

Liječenje Kineretom ne smije se započinjati u bolesnika s aktivnim infekcijama. Liječenje Kineretom treba prekinuti u bolesnika s RA ako dođe do ozbiljne infekcije. U bolesnika s CAPS-om ili FMF-om liječenih Kineretom postoji rizik od ponovnog izbijanja bolesti nakon prekida liječenja Kineretom. Liječenje Kineretom može se nastaviti i tijekom ozbiljnih infekcija, ali uz pažljivo praćenje.

Sindrom aktivacije makrofaga (engl. *macrophage activation syndrome*, MAS) poznat je, životno ugrožavajući poremećaj koji se može razviti u bolesnika sa Stillovom bolešću. Ako se razvije MAS ili se na njega sumnja, treba što prije procijeniti stanje bolesnika i započeti odgovarajuće liječenje. Liječnici trebaju paziti na pojavu simptoma infekcije ili pogoršanja Stillove bolesti, jer su to poznati okidači za MAS. Dostupni podaci o tome može li se liječenje Kineretom nastaviti tijekom ozbiljnih infekcija u bolesnika koji imaju Stillovu bolest su ograničeni. Ako se liječenje Kineretom tijekom ozbiljnih infekcija nastavi kako bi se smanjio rizik od ponovnog izbijanja bolesti, potrebno je pažljivo praćenje.

U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi MAS-a u bolesnika sa Stillovom bolešću liječenih Kineretom. Bolesnici sa Stillovom bolešću imaju povećan rizik od spontanog razvoja MAS-a. Uzročna povezanost između Kinereta i MAS-a nije ustanovljena.

Liječnici trebaju biti oprezni prilikom primjene Kinereta u bolesnika koji u anamnezi imaju ponavljajuće infekcije ili osnovnu bolest zbog koje mogu biti podložni infekcijama.

Sigurnost Kinereta u osoba s latentnom tuberkulozom nije poznata. Zabilježeni su slučajevi tuberkuloze u bolesnika koji primaju nekoliko bioloških protuupalnih režima liječenja. Prije početka liječenja Kineretom bolesnici trebaju napraviti pretragu za otkrivanje latentne tuberkuloze. U obzir se također moraju uzeti dostupne medicinske smjernice.

Druge antireumatske terapije povezane su reaktivacijom hepatitisa B. Stoga prije početka terapije Kineretom treba napraviti i pretragu za virusni hepatitis u skladu s objavljenim smjericama.

Oštećenje funkcije bubrega

Kineret se eliminira glomerularnom filtracijom i zatim tubularnim metabolizmom. Posljedično, klirens Kinereta iz plazme opada sa smanjenjem bubrežne funkcije.

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega (CL_{cr} 60 do 89 ml/min). Kineret treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (CL_{cr} 30 do 59 ml/min). U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ($CL_{cr} < 30$ ml/min) ili u završnom stadiju bubrežne bolesti, uključujući one na dijalizi, treba razmotriti primjenu propisane doze Kinereta svaki drugi dan.

Neutropenija

U ispitivanjima kontroliranim placebom Kineret je često bio povezan s neutropenijom ($ABN < 1,5 \times 10^9/l$) u bolesnika s RA, a primijećeni su i slučajevi neutropenije u bolesnika s CAPS-om i Stillovom bolešću. Za više informacija o neutropeniji vidjeti dio 4.8.

Liječenje Kineretom ne smije se započeti u bolesnika s neutropenijom ($ABN < 1,5 \times 10^9/l$). Preporučuje se broj neutrofila odrediti prije početka liječenja Kineretom i za vrijeme uzimanja Kinereta, svaki mjesec tijekom prvih 6 mjeseci liječenja i nakon toga kvartalno. U bolesnika u kojih se pojavi neutropenija ($ABN < 1,5 \times 10^9/l$) treba pomno nadzirati apsolutni broj neutrofila (ABN) te prekinuti liječenje Kineretom. Sigurnost i djelotvornost Kinereta u bolesnika s neutropenijom nisu ispitivane.

Plućni događaji

U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su događaji intersticijske bolesti pluća, plućne alveolarne proteinoze te plućne hipertenzije, uglavnom u pedijatrijskih bolesnika sa Stillovom bolešću liječenih inhibitorima IL-6 i IL-1, uključujući Kineret. Čini se da veći udio ovih bolesnika čine bolesnici s trisomijom 21. Nije ustanovljena uzročna povezanost s Kineretom.

Imunosupresija

Utjecaj liječenja Kineretom na prethodna maligna stanja nije ispitivan. Stoga se primjena Kinereta u bolesnika s prethodnim malignitetima ne preporučuje.

Maligne bolesti

Bolesnici s RA mogu biti u većem riziku od razvoja limfoma (u prosjeku 2-3 puta). Dok su u kliničkim ispitivanjima bolesnici liječeni Kineretom imali veću incidenciju limfoma od očekivane stope u općoj populaciji, ova stopa odgovara stopama općenito prijavljenim u bolesnika s RA.

U kliničkim ispitivanjima gruba stopa incidencije malignih bolesti bila je ista kao i u bolesnika liječenih Kineretom te u bolesnika koji su primali placebo i nije se razlikovala od one u općoj populaciji. Nadalje, ukupna incidencija malignih bolesti nije porasla tijekom 3 godine izlaganja bolesnika Kineretu.

Cijepljenja

U placebom kontroliranom kliničkom ispitivanju (n = 126) u kojem je cjepivo s toksoidom tetanusa/difterije primjenjivano istodobno s Kineretom nije uočena razlika u odgovoru protutijela protiv tetanusa između skupine koja je primala Kineret i skupine koje je primala placebo. Nema dostupnih podataka o učincima cijepljenja drugim inaktiviranim antigenima u bolesnika koji primaju Kineret.

Nema dostupnih podataka o učincima cijepljenja živim cjepivima ili o sekundarnom prijenosu infekcije živim cjepivima u bolesnika koji primaju Kineret. Stoga se živa cjepiva ne smiju primjenjivati istodobno s Kineretom.

Starija populacija (> 65 godina)

U kliničkim ispitivanjima proučavana su 752 bolesnika s RA u dobi od ≥ 65 godina, uključujući 163 bolesnika u dobi od ≥ 75 godina. Nije primijećena ukupna razlika u sigurnosti ili djelotvornosti između ovih bolesnika i mlađih bolesnika. Iskustva u liječenju starijih osoba s CAPS-om, FMF-om i Stillovom bolešću su ograničena. S obzirom na povećanu incidenciju infekcija u starije populacije općenito, u liječenju starijih bolesnika potreban je oprez.

Istodobno liječenje Kineretom i antagonistima TNF- α

Istodobna primjena Kinereta i etanercepta u bolesnika s RA povezana je s povećanim rizikom od ozbiljnih infekcija i neutropenije u usporedbi sa samim etanerceptom. Ova kombinacija liječenja nije pokazala povećanu kliničku korist.

Istodobna primjena Kinereta i etanercepta ili drugih antagonista TNF- α se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5).

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi od 100 mg, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Interakcije između Kinereta i drugih lijekova nisu ispitane u službenim studijama. U kliničkim ispitivanjima nisu primijećene interakcije između Kinereta i drugih lijekova (uključujući nesteroidne protuupalne lijekove, glukokortikoide i lijekove koji modificiraju tijek bolesti).

Istodobno liječenje Kineretom i antagonistima TNF- α

U kliničkom ispitivanju s bolesnicima s RA koji primaju osnovno liječenje metotreksatom, primijećeno je da bolesnici liječeni Kineretom i etanerceptom imaju višu stopu ozbiljnih infekcija (7%) i neutropenije od bolesnika liječenih samo etanerceptom te višu u odnosu na prethodna ispitivanja u kojima se Kineret primjenjivao sam. Istodobna primjena Kinereta i etanercepta nije pokazala povećanu kliničku korist.

Istodobna primjena Kinereta s etanerceptom ili bilo kojim drugim antagonistom TNF- α se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).

Supstrati citokroma P450

Tijekom kronične upale stvaranje enzima CYP450 je potisnuto zbog povećanih razina citokina (npr. IL-1). Stoga se može očekivati da će antagonist receptora IL-1 poput anakinre tijekom liječenja dovesti do normalizacije u stvaranju enzima CYP450. To može biti od kliničkog značaja za supstrate CYP450 s uskim terapijskim indeksom (npr. varfarin i fenitoin). Nakon početka ili završetka liječenja Kineretom u bolesnika koji primaju ove vrste lijekova preporučuje se provedba terapijskog praćenja učinka ili koncentracije tih lijekova te može biti potrebna prilagodba individualne doze lijeka.

Za informacije o cijepljenju vidjeti dio 4.4.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Podaci o primjeni anakinre u trudnica su ograničeni. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju (vidjeti dio 5.3). Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu lijeka anakinra tijekom trudnoće i u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se anakinra/metaboliti u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Dojenje treba prekinuti za vrijeme liječenja Kineretom.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nije značajno.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

U placebom kontroliranim ispitivanjima s bolesnicima s RA najčešće prijavljene nuspojave s Kineretom bile su reakcije na mjestu primjene (engl. *injection site reactions*, ISR), koje su bile blage do umjerene u većine bolesnika. Najčešći razlog za povlačenje iz ispitivanja u bolesnika s RA liječenih Kineretom bila je reakcija na mjestu primjene. Incidencija ispitanika s ozbiljnim nuspojavama u ispitivanjima s bolesnicima s reumatoidnim artritisom pri preporučenoj dozi Kinereta (100 mg/dan) bila je usporediva s placebom (7,1% u usporedbi sa 6,5% u skupini s placebom). Incidencija ozbiljnih infekcija bila je viša u bolesnika liječenih Kineretom u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo (1,8% naspram 0,7%). Smanjenje broja neutrofila događalo se češće u bolesnika koji primaju Kineret u usporedbi s placebom.

Podaci o nuspojavama u bolesnika s CAPS-om dobiveni su u otvorenom ispitivanju u 43 bolesnika s NOMID/CINCA-om liječenih Kineretom do 5 godina, pri čemu je ukupna izloženost Kineretu iznosila 159,8 bolesnik-godina. Tijekom 5-godišnjeg ispitivanja 14 je bolesnika (32,6%) prijavilo 24 ozbiljna događaja. Smatra se da je jedanaest ozbiljnih događaja u 4 (9,3%) bolesnika bilo povezano s Kineretom. Nijedan od bolesnika nije se povukao iz liječenja Kineretom zbog nuspojava.

Podaci o štetnim događajima u bolesnika sa Stillovom bolešću dobiveni su u djelomično otvorenom, a djelomično slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju u 15 bolesnika sa SJIA, liječenih do 1,5 godine. Nadalje, prijave štetnih događaja nakon stavljanja lijeka u promet i objavljena ispitivanja potvrđuju podatke.

Podaci o štetnim događajima u bolesnika s FMF-om dobiveni su na temelju prijava štetnih događaja nakon stavljanja lijeka u promet i objavljenih ispitivanja.

Nema naznaka, ni iz ovih ispitivanja ni iz prijava nuspojava nakon stavljanja lijeka u promet, da se općeniti sigurnosni profil u bolesnika s CAPS-om, FMF-om ili Stillovom bolešću razlikuje od onog u bolesnika s RA, osim u riziku za razvoj MAS-a u bolesnika sa Stillovom bolešću. Tablica nuspojava u nastavku se stoga odnosi na liječenje Kineretom bolesnika s RA, CAPS-om, FMF-om i Stillovom bolešću.

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave su navedene prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i kategoriji učestalosti. Kategorije učestalosti definirane su prema sljedećim konvencijama: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

MedDRA organski sustav	Učestalost	Nuspojava
Infekcije i infestacije	Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)	Ozbiljne infekcije
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)	Neutropenija Trombocitopenija
Poremećaji imunološkog sustava	Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)	Alergijske reakcije koje uključuju anafilaktičke reakcije, angioedem, urtikariju i pruritus
Poremećaji živčanog sustava	Vrlo često ($\geq 1/10$)	Glavobolja
Poremećaji jetre i žuči	Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)	Povišene razine jetrenih enzima
	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)	Neinfektivni hepatitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Vrlo često ($\geq 1/10$)	Reakcija na mjestu primjene
	Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)	Osip
Pretrage	Vrlo često ($\geq 1/10$)	Povišen kolesterol u krvi

Ozbiljne infekcije

Incidencija ozbiljnih infekcija u ispitivanjima koja su provedena u bolesnika s RA pri preporučenoj dozi (100 mg/dan) iznosila je 1,8% u bolesnika liječenih Kineretom te 0,7% u bolesnika liječenih placebom. U promatranjima koja su provedena do 3 godine, stopa ozbiljnih infekcija ostala je stabilna tijekom vremena. Primijećene infekcije sastojale su se prvenstveno od bakterijskih infekcija poput celulitisa, upale pluća i infekcija kosti i zglobova. Većina bolesnika nastavljala je uzimati ispitivani lijek nakon povlačenja infekcije.

U 43 bolesnika s CAPS-om praćenih najdulje do 5 godina učestalost ozbiljnih infekcija iznosila je 0,1/godišnje, najčešće u obliku upale pluća i gastroenteritisa. Primjena Kinereta privremeno je prekinuta u jednog bolesnika, svi ostali bolesnici nastavili su primati Kineret za trajanja infekcije.

Od 15 bolesnika sa SJIA praćenih do 1,5 godine, jedan je bolesnik razvio ozbiljan hepatitis povezan s infekcijom citomegalovirusom. Prema iskustvu nakon stavljanja lijeka u promet nema naznaka da se vrste i težina infekcija u bolesnika sa Stillovom bolešću razlikuju od onih u bolesnika s RA ili CAPS-om.

U kliničkim ispitivanjima i u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet primijećeni su rijetki slučajevi oportunističkih infekcija koje su uključivale gljivične, mikobakterijske, bakterijske i virusne patogene. Infekcije su zabilježene u svim organskim sustavima te su prijavljene u bolesnika koji su primali samo Kineret ili Kineret u kombinaciji s imunosupresivnim lijekovima.

Neutropenija

U placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima u bolesnika s RA liječenje Kineretom bilo je povezano s malim sniženjem prosječnih vrijednosti za ukupni broj leukocita i apsolutni broj neutrofila (ABN). Neutropenija ($ABN < 1,5 \times 10^9/l$) je bila prijavljena u 2,4% bolesnika koji su primali Kineret u usporedbi s 0,4% bolesnika koji su primali placebo. Nijedan od ovih bolesnika nije imao ozbiljnu infekciju povezanu s neutropenijom.

U 43 bolesnika s CAPS-om koji su praćeni najdulje do 5 godina, neutropenija je prijavljena u 2 bolesnika. Obje epizode neutropenije povukle su se s vremenom kontinuiranim liječenjem Kineretom.

U 15 bolesnika sa SJIA koji su praćeni do 1,5 godine prijavljen je jedan slučaj prolazne neutropenije.

Trombocitopenija

U kliničkim ispitivanjima u bolesnika s reumatoidnim artritisom, trombocitopenija je prijavljena u 1,9% liječenih bolesnika u usporedbi s 0,3% u skupini koja je primala placebo. Slučajevi trombocitopenije bili su blagi, tj. s brojem trombocita $> 75 \times 10^9/l$. Blaga trombocitopenija zabilježena je i u bolesnika s CAPS-om.

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi trombocitopenije, uključujući povremene prijave slučajeva koji su upućivali na tešku trombocitopeniju (tj. broj trombocita $< 10 \times 10^9/l$).

Alergijske reakcije

Alergijske reakcije, uključujući anafilaktičke reakcije, angioedem, urtikariju, osip i pruritus, prijavljuju se manje često u liječenju Kineretom. Većina ovih reakcija bili su makulopapularni ili urtikarijski osipi.

U 43 bolesnika s CAPS-om koji su praćeni do najdulje 5 godina, nijedna alergijska reakcija nije bila ozbiljna i nijedna reakcija nije zahtijevala prekid liječenja Kineretom.

U 15 bolesnika sa SJIA koji su praćeni do 1,5 godine, nijedan događaj alergije nije bio ozbiljan i nijedan događaj nije zahtijevao prekid primjene Kinereta.

U objavljenom randomiziranom kontroliranom ispitivanju u 12 bolesnika s FMF-om liječenih Kineretom 4 mjeseca, nijedan događaj alergije nije prijavljen kao ozbiljan i nijedan događaj nije zahtijevao prekid primjene Kinereta.

Imunogenost

U kliničkim ispitivanjima u bolesnika s RA do 3% testiranih odraslih bolesnika bilo je seropozitivno najmanje jednom tijekom ispitivanja na neutralizirajuća protutijela na anakinru. Pojava protutijela bila je tipično prolazna i nije bila povezana s kliničkim nuspojavama ili smanjenjem djelotvornosti. Dodatno, u kliničkom se ispitivanju 6% od 86 pedijatrijskih bolesnika s JIA, od kojih nijedan od 15 bolesnika s podvrstom SJIA, pokazalo seropozitivno najmanje jednom tijekom ispitivanja na neutralizirajuća protutijela na anakinru.

Većina bolesnika s CAPS-om u kliničkom ispitivanju 03-AR-0298 razvila je antitijela protiv lijeka s anakinrom. To nije ni na koji način imalo klinički značajan učinak na farmakokinetiku, djelotvornost ili sigurnost.

Hepatički događaji

U kliničkim ispitivanjima zabilježena su prolazna povećanja razine jetrenih enzima. Povećanja nisu bila povezana sa znakovima ili simptomima hepatocelularnog oštećenja, osim u jednog bolesnika sa SJIA u kojeg se razvio ozbiljan hepatitis povezan s citomegalovirusnom infekcijom.

U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su pojedinačni slučajevi neinfektivnog hepatitisa. Hepatički događaji u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su uglavnom u bolesnika koji su bili liječeni zbog Stillove bolesti i u bolesnika s predispozicijom, npr. s anamnezom povišene transaminaze prije početka liječenja Kineretom.

Reakcije na mjestu primjene

Reakcije na mjestu primjene (ISR) se tipično javljaju unutar 2 tjedna liječenja i povlače unutar 4 do 6 tjedana. Razvoj ISR-a u bolesnika koji nisu prethodno imali reakcije bio je manje čest nakon prvog mjeseca terapije.

ISR je bio najčešća i dosljedno prijavljivana nuspojava povezana s liječenjem Kineretom u bolesnika s RA. Većina (95%) ISR-a bila je prijavljena kao blaga do umjerena. Reakcije su tipično bile obilježene jednom ili više sljedećih pojava: eritem, ekhimoza, upala i bol. Pri dozi od 100 mg/dan, 71% bolesnika s RA imalo je ISR u usporedbi s 28% bolesnika koji su primali placebo.

U 43 bolesnika s CAPS-om koji su praćeni najdulje do 5 godina, nijedan bolesnik nije trajno ili privremeno prekinuo liječenje Kineretom zbog ISR-a.

U 15 bolesnika sa SJIA koji su praćeni do 1,5 godine, najčešće i dosljedno prijavljivane nuspojave povezane s liječenjem Kineretom bile su ISR. Jedan od 15 bolesnika prekinuo je liječenje zbog ISR-a.

Vrste i učestalosti ISR-a u bolesnika s FMF-om slične su onima primijećenima u bolesnika s RA i SJIA. Prekidi liječenja zbog ISR-a događali su se i u bolesnika s FMF-om.

Povišen kolesterol u krvi

U kliničkim ispitivanjima reumatoidnog artritisa u 775 bolesnika liječenih dnevnim dozama Kinereta od 30 mg, 75 mg, 150 mg, 1 mg/kg ili 2 mg/kg, dva tjedna nakon početka liječenja Kineretom došlo je do povećanja razine ukupnog kolesterola za 2,4% do 5,3%, neovisno o dozi. Slična pojava uočena je nakon 24 tjedna primjene Kinereta. Kod liječenja placebom (n=213) došlo je do smanjenja razine ukupnog kolesterola za približno 2,2% u 2. tjednu i za 2,3% u 24. tjednu. Nema podataka o LDL i HDL kolesterolu.

Pedijatrijska populacija

Kineret je ispitivan u 36 ispitanika s CAPS-om, 15 bolesnika sa SJIA i 71 bolesnika s drugim oblicima JIA, u dobi od 8 mjeseci do <18 godina, do najdulje 5 godina. Osim infekcija i povezanih simptoma koji su češće prijavljivani u ispitanika u dobi <2 godine, sigurnosni profil bio je sličan u svim pedijatrijskim dobnim skupinama.

Sigurnosni profil u pedijatrijskih bolesnika bio je sličan onomu u odrasloj populaciji te nisu primijećene klinički značajne nuspojave.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Tijekom kliničkih ispitivanja nije primijećena dozno-limitirajuća toksičnost.

U ispitivanjima sepse, 1015 bolesnika primilo je Kineret u dozama do 2 mg/kg/sat intravenski (~35 puta više od preporučene doze za bolesnike s RA) tijekom razdoblja liječenja od 72 sata. Profil nuspojava iz ovih ispitivanja ne odudara od onog primijećenog u ispitivanjima reumatoidnog artritisa.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Imunosupresivi, inhibitori interleukina, ATK oznaka: L04AC03

Mehanizam djelovanja

Anakinra neutralizira biološku aktivnost interleukina-1 α (IL-1 α) i interleukina-1 β (IL-1 β) kompetitivnom inhibicijom njihova vezivanja na receptor interleukina-1 tipa I (IL-1RI). Interleukin-1 (IL-1) je glavni proupalni citokin koji posreduje u mnogim staničnim odgovorima uključujući one važne u upali sinovije.

Farmakodinamički učinci

IL-1 je otkriven u plazmi i sinovijalnoj tekućini bolesnika s reumatoidnim artritisom i prijavljena je veza između koncentracija IL-1 u plazmi i aktivnosti bolesti.

Anakinra inhibira odgovore potaknute interleukinom-1 *in vitro* uključujući indukciju dušikova oksida i prostaglandina E₂ i/ili stvaranje kolagenaze u sinovijalnim stanicama, fibroblastima i hondrocitima.

Spontane mutacije u genu CIAS1/NLRP3 utvrđene su u većine bolesnika s CAPS-om. CIAS1/NLRP3 kodira kriopirin, komponentu inflammasoma. Aktivirani inflammasom uzrokuje proteolitično dozrijevanje i lučenje interleukina-1 β koji ima širok raspon učinaka, uključujući izazivanje sustavne upale. Bolesnici s neliječenim CAPS-om imaju povišene vrijednosti CRP-a, SAA-a i IL-6 u odnosu na normalne razine u serumu. Primjena Kinereta dovodi do sniženja vrijednosti reaktanata akutne faze te je primijećeno da dolazi do smanjenja razine ekspresije IL-6. Smanjene razine proteina akutne faze primijećene su u prvim tjednima liječenja.

U bolesnika s FMF-om, mutacija gena MEFV koji kodira pirin dovodi do neispravnog funkcioniranja i prekomjernog stvaranja interleukina-1 β (IL-1 β) u FMF inflammasomu. Bolesnici s neliječenim FMF-om imaju povišene vrijednosti CRP-a i SAA-a. Primjena Kinereta dovodi do sniženja vrijednosti reaktanata akutne faze (npr. CRP-a i SAA-a).

Stillova bolest je, osim različitim stupnjevima artritisa, karakterizirana sistemskim upalnim značajkama kao što su intermitentna vrućica, osip na koži, hepatosplenomegalija, serozitis i povišeni reaktanti akutne faze zbog aktivnosti IL-1. Poznato je da IL-1 sistemskim djelovanjem uzrokuje vrućicu preko hipotalamusa te potiče hiperalgeziju. Uloga IL-1 u patogenezi Stillove bolesti dokazana je ispitivanjima *ex vivo* te ispitivanjima genske ekspresije.

Klinička djelotvornost i sigurnost u RA

Sigurnost i djelotvornost anakinre u kombinaciji s metotreksatom dokazana je u 1790 bolesnika s RA u dobi \geq 18 godina s različitim stupnjevima težine bolesti.

Klinički odgovor na anakinru općenito javio se unutar 2 tjedna nakon početka liječenja te se održao uz kontinuiranu primjenu anakinre. Maksimalni klinički odgovor općenito je primijećen unutar 12 tjedana nakon početka liječenja.

Kombinirano liječenje anakinrom i metotreksatom pokazuje statistički i klinički značajno smanjenje težine znakova i simptoma RA u bolesnika koji su imali neodgovarajući odgovor na sam metotreksat (38% naspram 22% bolesnika koji su odgovorili prema mjerenjima kriterija ACR20). Značajna poboljšanja viđena su kod procjene boli, broja osjetljivih zglobova, fizičke funkcije (HAQ rezultat), reaktanata akutne faze i opće procjene od strane bolesnika i od strane liječnika.

U jednom kliničkom ispitivanju anakinre obavljani su rendgenski pregledi. Rendgenske snimke nisu pokazale štetni učinak na hrskavicu zgloba.

Klinička djelotvornost i sigurnost u CAPS-u

Sigurnost i djelotvornost Kinereta dokazana je u bolesnika s CAPS-om s različitim stupnjevima težine bolesti. U kliničkom ispitivanju koje je uključivalo 43 odraslih i pedijatrijskih ispitanika (36 ispitanika bilo je u dobi od 8 mjeseci do < 18 godina) s teškim oblikom CAPS-a (NOMID/CINCA i MWS) klinički je odgovor zabilježen unutar 10 dana nakon početka liječenja u svih bolesnika i održan je u razdoblju od 5 godina uz kontinuiranu primjenu Kinereta.

Liječenje Kineretom značajno smanjuje manifestacije CAPS-a, uključujući smanjenje učestalosti čestih simptoma kao što su vrućica, osip, bol u zglobovima, glavobolja, umor i crvenilo oka. Primijećeno je brzo i trajno smanjenje razina upalnih biomarkera; serumskog amiloida A (SAA), C-reaktivnog proteina (CRP) i brzine sedimentacije eritrocita te normalizacija upalnih hematoloških parametara. Kod teških oblika CAPS-a dugotrajno liječenje poboljšava manifestacije sustavne upale na oku, unutarnjem uhu i središnjem živčanom sustavu. Tijekom liječenja anakinrom nije došlo do pogoršanja oštine sluha i vida.

Analiza štetnih događaja povezanih s liječenjem klasificiranih prema prisutnosti mutacije gena CIAS1 pokazala je da ne postoje značajne razlike između skupina CIAS1 i ne-CIAS1 u ukupnoj stopi prijavljenih štetnih događaja, odnosno da one iznose 7,4 za CIAS1 i 9,2 za ne-CIAS1. Slične stope dobivene su i na razini organskih sustava, osim za poremećaje vida gdje je prijavljeno 55 štetnih događaja (stopa od 0,5), od čega 35 slučajeva okularne hiperemije (koja može biti i simptom CAPS-a) u skupini CIAS1 i 4 štetna događaja u skupini ne-CIAS1 (stopa od 0,1).

Klinička djelotvornost i sigurnost u FMF-u

Sigurnost i djelotvornost Kinereta u liječenju bolesnika s FMF-om rezistentnim na kolhicin dokazana je u objavljenom randomiziranom, dvostruko slijepom i placebo kontroliranom ispitivanju u kojem je liječenje trajalo 4 mjeseca. Primarni ishodi djelotvornosti bili su broj napadaja mjesečno i broj bolesnika s prosječnim brojem napadaja < 1 mjesečno. Uključeno je bilo 25 bolesnika s FMF-om rezistentnim na kolhicin; 12 je bilo randomizirano u skupinu koja je primala Kineret, a 13 u skupinu koja je primala placebo. Prosječan broj napadaja po bolesniku mjesečno bio je značajno manji u onih koji su primali Kineret (1,7) nego u onih koji su primali placebo (3,5). Broj bolesnika s < 1 napadajem mjesečno bio je značajno veći u skupini koja je primala Kineret, njih 6, u usporedbi s nijednim u skupini koja je primala placebo.

Dodatno objavljeni podaci o bolesnicima s FMF-om koji nisu podnosili kolhicin ili su imali FMF rezistentan na kolhicin, pokazuju da je vidljiv klinički učinak Kinereta i na kliničke simptome napadaja i na sniženje razine upalnih markera poput CRP-a i SAA-a. U objavljenim ispitivanjima, sigurnosni profil anakinre u bolesnika s FMF-om uglavnom je bio sličan onome u drugim indikacijama.

Klinička djelotvornost i sigurnost u Stillovoj bolesti

Sigurnost i djelotvornost dokazane su u objavljenom randomiziranom kontroliranom ispitivanju u 24 bolesnika sa SJIA liječena Kineretom do najdulje 1 godine. Nakon jednomjesečne slijepo faze, 8 od 12 bolesnika u skupini liječenoj Kineretom identificirani su kao bolesnici s modificiranim odgovorom ACRpedi30 u usporedbi s 1 od 12 bolesnika u skupini koja je primala placebo. U isto vrijeme, 7 od 12 bolesnika u skupini liječenoj Kineretom klasificirani su kao bolesnici s odgovorom ACRpedi50, a 5 od 12 bolesnika kao bolesnici s odgovorom ACRpedi70 u usporedbi s nijednim bolesnikom u skupini koja je primala placebo. Sljedeću, otvorenu fazu ispitivanja završilo je 16 bolesnika, a od 7 bolesnika s odgovorom u 12. mjesecu liječenja, njih 6 prekinulo je liječenje glukokortikoidima i u njih 5 bolest je bila inaktivna.

U objavljenom prospektivnom, nekontroliranom, opservacijskom kohortnom ispitivanju u 20 bolesnika s novonastalim SJIA Kineret se primjenjivao kao početna terapija nakon izostanka odgovora na NSAID-ove, ali prije primjene DMARD-ova, sistemskih glukokortikoida ili drugih bioloških lijekova. Liječenje Kineretom dovelo je do normalizacije tjelesne temperature u 18 od 20 bolesnika. Nakon 1 godine praćenja, 18 od 20 bolesnika pokazalo je barem prilagođen odgovor ACRpedi70, dok se u 17 od 20 bolesnika postigao prilagođen odgovor ACRpedi90, kao i neaktivnost bolesti.

Sigurnost i djelotvornost Kinereta u usporedbi s DMARD-ovima zabilježene su u objavljenom multicentričnom, randomiziranom, otvorenom ispitivanju u 22 bolesnika s refraktornim AOSD-om ovisnim o glukokortikoidima koje je trajalo 24 tjedna. U 24. tjednu, 6 od 12 bolesnika na anakinri bilo je u remisiji naspram 2 od 10 bolesnika na DMARD-ovima. Tijekom faze otvorenog nastavka ispitivanja bilo je omogućeno prebacivanje na usporedni lijek ili dodatno liječenje usporednim lijekom ako poboljšanje nije nastupilo unutar 24 tjedna. Fazu otvorenog nastavka ispitivanja (do 52. tjedna) završilo je 17 bolesnika od kojih je u to vrijeme 7 od 14 bolesnika liječenih Kineretom te 2 od 3 bolesnika liječena DMARD-ovima bilo u remisiji.

Dodatno objavljeni podaci o Stillovoj bolesti pokazuju da Kineret inducira brzo povlačenje sistemskih znakova kao što su vrućica, osip i povišenje reaktanata akutne faze. U mnogim se slučajevima nakon uvođenja Kinereta doze glukokortikoida mogu smanjiti.

Pedijatrijska populacija

Djelotvornost i sigurnost Kinereta usporediva je u odraslih i pedijatrijskih bolesnika s CAPS-om ili Stillovom bolešću.

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Kineret u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za CAPS i RA (JIA) (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Sigurnost u pedijatrijskih bolesnika s RA (JIA)

Kineret je ispitivan u jednokratnom, randomiziranom, slijepom, multicentričnom ispitivanju u 86 bolesnika s poliartrikularnim JIA (dob 2-17 godina) koji su primali dozu od 1 mg/kg dnevno supkutano injekcijom, do maksimalne doze od 100 mg. 50 bolesnika u kojih je postignut klinički odgovor nakon 12 tjedana otvorene, početne faze ispitivanja randomizirani su u skupine koje su daljnjih 16 tjedana dnevno primale Kineret (25 ispitanika) ili placebo (25 ispitanika). Jedna je podskupina tih bolesnika nastavila sudjelovati u otvorenom liječenju Kineretom do godine dana u popratnom nastavku ispitivanja. U tim su ispitivanjima zabilježeni štetni događaji slični onima u odraslih bolesnika s RA. Podaci dobiveni u ispitivanju nisu dostatni kao dokaz djelotvornosti te se stoga primjena Kinereta ne preporučuje u pedijatrijskih bolesnika s JIA.

Imunogenost

Vidjeti dio 4.8.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsolutna bioraspoloživost anakinre nakon supkutane bolusne injekcije od 70 mg u zdravih ispitanika ($n = 11$) iznosi 95%. Postupak apsorpcije je čimbenik koji ograničava brzinu nestanka anakinre iz plazme nakon supkutane injekcije. U ispitanika s RA maksimalne koncentracije anakinre u plazmi pojavile su se 3 do 7 sati nakon supkutane primjene anakinre u dozama od kliničkog značaja (1 do 2 mg/kg; $n = 18$). Koncentracije u plazmi smanjile su se bez jasne faze distribucije, a završni poluvijek bio je u rasponu od 4 do 6 sati. U bolesnika s RA nije primijećeno neočekivano nakupljanje anakinre nakon supkutanih doza lijeka primjenjivanih dnevno u trajanju do 24 tjedna. Srednje (SD) vrijednosti klirensa (CL/F) i volumena distribucije (Vd/F) dobivene analizom populacijskih podataka iz dva farmakokinetička ispitivanja u 35 bolesnika s RA iznosile su 105(27) ml/min odnosno 18,5(11) l. Podaci dobiveni u ispitivanjima na ljudima i životinjama pokazuju da se anakinra prvenstveno izlučuje putem bubrega. Klirens anakinre u bolesnika s RA povećao se s povećanjem klirensa kreatinina.

Utjecaj demografskih kovarijanti na farmakokinetiku anakinre proučavan je uporabom analiza populacijske farmakokinetike koja je obuhvatila 341 bolesnika koji su supkutano injekcijom dnevno dobivali anakinru u dozama od 30, 75 i 150 mg do 24 tjedna. Procijenjeni klirens anakinre povećao se s povećanjem klirensa kreatinina i tjelesne težine. Farmakokinetičke analize na populaciji pokazale su da je prosječna vrijednost klirensa u plazmi nakon supkutane bolusne injekcije bila za približno 14% viša u muškaraca nego u žena te približno 10% viša u ispitanika mlađih od 65 godina i onih starijih od 65 godina. Međutim, nakon prilagodbe na klirens kreatinina i tjelesnu težinu, spol i dob nisu bili značajni čimbenici za prosječni klirens u plazmi. Nije potrebna prilagodba doze na temelju dobi i spola.

Farmakokinetika u bolesnika s CAPS-om općenito je slična onoj u bolesnika s RA. U bolesnika s CAPS-om utvrđeno je da je približna linearost doze blago povišena, a ne proporcionalna dozi. Nema dovoljno farmakokinetičkih podataka za djecu mlađu od 4 godine, ali postoji kliničko iskustvo s djecom od 8 mjeseci u koje se lijek pokazao sigurnim ako se liječenje započne pri preporučenoj dnevnoj dozi od 1-2 mg/kg. Nema dovoljno farmakokinetičkih podataka za starije bolesnike s CAPS-om. Dokazana je distribucija u cerebrospinalnu tekućinu.

Medijan koncentracije anakinre u stanju dinamičke ravnoteže normalizirane prema dozi u bolesnika sa SJIA tijekom 28 tjedana bio je usporediv s onim uočenim u bolesnika s RA.

Oštećenje funkcije jetre

Provedeno je ispitivanje u 12 bolesnika s poremećajem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij B) koji su primili jednokratnu dozu od 1 mg/kg intravenski. Farmakokinetički se parametri nisu značajno razlikovali od onih u zdravih dobrovoljaca, osim približno 30% slabijeg klirensa u usporedbi sa zdravim dobrovoljcima. Sukladno tome utvrđen je smanjeni klirens kreatinina u populaciji s dekompenzacijom jetre. Iz toga se može zaključiti da je smanjenje klirensa posljedica smanjene

bubrežne funkcije u toj populaciji. Ti podaci potvrđuju da nije potrebna prilagodba doze za bolesnike s poremećajem jetrene funkcije Child-Pugh stadija B. Vidjeti dio 4.2.

Oštećenje funkcije bubrega

Srednji klirens Kinereta u plazmi u bolesnika s blagom insuficijencijom bubrega (klirens kreatinina 50-80 ml/min) bio je manji za 16%, a u onih s umjerenom insuficijencijom bubrega (klirens kreatinina 30-49 ml/min) 50% manji. Kod teške insuficijencije bubrega i završne faze bubrežne bolesti (klirens kreatinina < 30 ml/min), srednji klirens kreatinina bio je manji za 70% odnosno 75%. Manje od 2,5% primijenjene doze Kinereta uklonjeno je hemodijalizom ili kontinuiranom ambulantnom peritonejskom dijalizom. Ovi podaci potvrđuju da nije potrebna prilagodba doze za bolesnike s blagim oštećenjem funkcije bubrega (CL_{cr} 50 do 80 ml/min). Vidjeti dio 4.2.

5.3 Ne klinički podaci o sigurnosti primjene

Učinak anakinre na plodnost, rani razvoj, embriofetalni razvoj ili peri- i postnatalni razvoj u štakora nije primijećen pri dozama do 100 puta većim od doze za ljude (2 mg/kg/dan). Nisu primijećeni učinci na embriofetalni razvoj u kunića pri dozama 100 puta većim od doze za ljude.

U standardnim baterijama testova namijenjenim identifikaciji opasnosti s obzirom na DNK, anakinra nije inducirala mutacije gena stanica bakterija ili sisavaca. Anakinra nije ni povećala incidenciju kromosomskih abnormalnosti ili abnormalnosti u mikrojezgrama stanica koštane srži u miševa. Nisu provedena dugoročna ispitivanja za procjenu kancerogenog potencijala anakinre. Podaci dobiveni na miševima s prekomjernom ekspresijom IL-1ra i mutiranim „knock-out“ IL-1ra miševima nisu ukazivali na povećani rizik od razvoja tumora.

Formalne studije toksikoloških i toksikokinetičkih interakcija u štakora nisu dokazale da Kineret mijenja toksikološki ili farmakokinetički profil metotreksata.

Mladi štakori liječeni dozama do 100 puta većima od doze za ljude od 7. dana nakon okota sve do adolescentne dobi nisu pokazali nikakve znakove nuspojava liječenja.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

citratna kiselina, bezvodna
natrijev klorid
dinatrijev edetat dihidrat
polisorbat 80
natrijev hidroksid
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom spremniku radi zaštite od svjetlosti.

U svrhu kućne primjene, Kineret se može izvaditi iz hladnjaka i čuvati na temperaturi ne višoj od 25°C kroz 12 sati, unutar roka valjanosti. Pri kraju ovog razdoblja lijek se ne smije vratiti natrag u hladnjak te ga treba baciti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

0,67 ml otopine za injekciju u kalibriranoj napunjenoj štrcaljki (staklo tipa I) s čepom klipa (bromobutilna guma) i iglom veličine 29 G. Napunjena štrcaljka ima pričvršćen vanjski kruti plastični štitnik igle na unutarnji pokrov igle. Nijedna komponenta štrcaljke niti štitnika igle ne sadrži lateks prirodnu gumu.

Veličine pakiranja od 1, 7 ili 28 (višestruko pakiranje koje sadrži 4 pakiranja od 7 napunjenih štrcaljki) napunjenih štrcaljki.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Kineret je sterilna otopina bez konzervansa. Samo za jednokratnu uporabu.

Ne protresati. Omogućiti da napunjena štrcaljka postigne sobnu temperaturu prije injiciranja.

Prije primjene vizualno pregledati otopinu na prisutnost čestica i promjenu boje. Smije se injicirati samo bistra, bezbojna do bijela otopina za injekciju koja može sadržavati neke prozirne do bijele amorfne čestice porijeklom od lijeka.

Prisutnost ovih čestica ne utječe na kakvoću lijeka.

Napunjena štrcaljka namijenjena je isključivo za jednokratnu uporabu. Neiskorišteni lijek treba baciti. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 8. ožujka 2002.
Datum posljednje obnove odobrenja: 20. ožujka 2007.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I
PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE
LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I
PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I
UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Dr. Boehringer-Gasse 5-11
A-1121 Beč
Austrija

Pfizer Health AB
Mariefredsvägen 37
SE-645 41 Strängnäs
Švedska

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtribusi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
 - prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera koristi/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).
- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Prije uključivanja nove indikacije za Kineret, Stillove bolesti, u svakoj državi članici nositelj odobrenja mora dogovoriti sadržaj i oblik edukacijskih programa, uključujući komunikacijske medije, načine distribucije te sve druge aspekte programa s nacionalnim nadležnim tijelom.

Glavni ciljevi programa su pružanje informacija o načinu primjene, podizanje svijesti o mogućem riziku od sindroma aktivacije makrofaga (MAS) i o mogućem riziku od ozbiljnih infekcija.

Nositelj odobrenja osigurat će da u svakoj pojedinoj državi članici u kojoj se Kineret stavlja na tržište svi zdravstveni radnici i bolesnici/njegovatelji za koje se očekuje da će propisivati ili primjenjivati Kineret imaju pristup/dobiju sljedeći edukacijski paket:

- Edukacijske materijale za liječnike
- Informacijski paket za bolesnike i njegovatelje

Edukacijski materijali za liječnike trebaju sadržavati:

- Sažetak opisa svojstava lijeka
- Vodič za zdravstvene djelatnike

Vodič za zdravstvene djelatnike sadržavat će sljedeće ključne elemente:

- Zašto je važno bolesnicima i/ili njegovateljima objasniti način uporabe štrcaljke i ispravne tehnike ubrizgavanja
- Da nije preporučljivo započinjati liječenje Kineretom u bolesnika s prisutnom infekcijom
- Informacije o sindromu aktivacije makrofaga (MAS) u bolesnika koji lijek primaju za liječenje Stilllove bolesti
- Zašto je važno bolesnicima/njegovateljima uručiti edukacijske materijale

Informacijski paket za bolesnike i njegovatelje treba sadržavati:

- Uputu o lijeku
- Vodič za bolesnike i njegovatelje
- Kartica s podsjetnikom za bolesnike

Vodič za bolesnike i njegovatelje sadržavat će sljedeće ključne elemente:

- Upute za uporabu štrcaljke
- Upute o ispravnom postupku injiciranja i zbrinjavanju korištenih štrcaljki
- Savjete kako liječiti reakcije na mjestu injiciranja

Kartica s podsjetnikom za bolesnike sadržavat će sljedeće ključne obavijesti:

- Identifikacijske podatke o bolesniku
- Kontakt podatke bolesnikova liječnika
- Propisanu dozu Kinereta
- Rane znakove koji upućuju na MAS
- Opis znakova ozbiljnih infekcija

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA S NAPUNJENOM ŠTRCALJKOM (S PLAVIM OKVIROM)

1. NAZIV LIJEKA

Kineret 100 mg/0,67 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
anakinra

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka kalibrirana napunjena štrcaljka od 0,67 ml sadrži 100 mg anakinre.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: citratna kiselina, bezvodna, natrijev klorid, dinatrijev edetat dihidrat, polisorbit 80, natrijev hidroksid, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
1 KALIBRIRANA napunjena štrcaljka
7 KALIBRIRANIH napunjenih štrcaljki
Višestruko pakiranje: 28 (4 x 7) KALIBRIRANIH napunjenih štrcaljki

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za jednokratnu primjenu.
Za supkutanu primjenu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.
Čuvati u originalnom spremniku radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Kineret 100 mg 0,67 ml

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC {broj}
SN {broj}
NN {broj}

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA SA 7 NAPUNJENIH ŠTRCALJKI KAO MEĐUPAKIRANJE (BEZ PLAVOG OKVIRA)

1. NAZIV LIJEKA

Kineret 100 mg/0,67 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
anakinra

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka kalibrirana napunjena štrcaljka od 0,67 ml sadrži 100 mg anakinre.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: citratna kiselina, bezvodna, natrijev klorid, dinatrijev edetat dihidrat, polisorbit 80, natrijev hidroksid, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
7 KALIBRIRANIH napunjenih štrcaljki
Ova kutija sadrži 7 napunjenih štrcaljki te je dio višestrukog pakiranja od 28 štrcaljki.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za jednokratnu primjenu.
Za supkutanu primjenu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.
Čuvati u originalnom spremniku radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/02/203/007

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Kineret 100 mg 0,67 ml

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC {broj}
SN {broj}
NN {broj}

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NAPUNJENE ŠTRCALJKE**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kineret 100 mg/0,67 ml injekcija
anakinra

s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

0,67 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Kineret 100 mg/0,67 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki anakinra

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Kineret i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Kineret
3. Kako primjenjivati Kineret
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Kineret
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Kineret i za što se koristi

Kineret sadrži djelatnu tvar anakinra. To je vrsta citokina (imunosupresivna tvar) koja se koristi za liječenje:

- reumatoidnog artritisa (RA)
- sindroma periodičnih vrućica:
 - periodičnih sindroma povezanih s kriopirinom (engl. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes*, CAPS):
 - o neonatalne multisistemske upalne bolesti (engl. *Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease*, NOMID) ili takozvanog kroničnog infantilnog neurološkog, kutanog i zglobovskog sindroma (engl. *Chronic Infantile Neurological, Cutaneous, Articular Syndrome*, CINCA)
 - o Muckle-Wellsovog sindroma (MWS)
 - o obiteljskog autoupalnog sindroma uzrokovanog hladnoćom (engl. *Familial Cold Autoinflammatory Syndrome*, FCAS)
 - obiteljske mediteranske groznice (engl. *Familial Mediterranean Fever*, FMF)
- Stillove bolesti, uključujući sistemski juvenilni idiopatski artritis (SJIA) i Stillovu bolest odrasle dobi (engl. *Adult-Onset Still's Disease*, AOSD)

Citokini su bjelančevine koje stvara Vaše tijelo koji usklađuju komunikaciju između stanica i pomažu u kontroli stanične aktivnosti. Ako imate RA, CAPS, FMF ili Stillovu bolest, Vaše tijelo stvara previše citokina zvanog interleukin-1. To rezultira u štetnim učincima koji uzrokuju upalu, te dolazi do pojave simptoma bolesti. Ako ste zdravi, Vaše tijelo stvara bjelančevinu koja blokira štetne učinke interleukina-1. Djelatna tvar Kinereta je anakinra koja radi na isti način kao Vaša prirodna bjelančevina koji blokira interleukin-1. Anakinra se proizvodi DNK tehnologijom pomoću mikroorganizma *E. coli*.

U slučaju RA, Kineret se koristi za ublažavanje znakova i simptoma bolesti u odraslih (starih 18 i više godina) u kombinaciji s drugim lijekom koji se zove metotreksat. Kineret je namijenjen bolesnicima čiji odgovor na sam metotreksat nije dovoljno dobar za kontrolu reumatoidnog artritisa.

U slučaju CAPS-a, Kineret se koristi za ublažavanje znakova i simptoma upale povezanih s bolesti, kao što su osip, bol u zglobovima, vrućica, glavobolja i umor u odraslih i djece (stare 8 i više mjeseci).

U slučaju FMF-a, Kineret se koristi za ublažavanje znakova i simptoma upale povezanih s bolesti, kao što su povratna (ponavljajuća) vrućica, umor, bol u trbuhu, bol u mišićima ili zglobovima i osip. Kineret se može koristiti zajedno s kolhicinom, ako je primjereno.

U slučaju Stillove bolesti, Kineret se koristi za ublažavanje znakova i simptoma upale povezanih s bolesti, kao što su osip, bol u zglobovima i vrućica.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Kineret

Nemojte primjenjivati Kineret

- ako ste alergični na anakinru ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.);
- ako ste alergični na druge lijekove koji su dobiveni tehnologijom DNK pomoću mikroorganizma *E. coli*;
- ako Vam je nakon krvnih pretraga ustanovljena neutropenija (nizak broj bijelih krvnih stanica).

Odmah se obratite svom liječniku

- ako dobijete osip po cijelom tijelu, imate nedostatak zraka, piskanje, ubrzani puls ili se znojite nakon injekcije Kinereta. To mogu biti znakovi da ste alergični na Kineret.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego primijenite Kineret:

- ako imate ponavljajuće infekcije u povijesti bolesti ili patite od astme. Kineret može pogoršati ova stanja;
- ako imate karcinom. Liječnik će odlučiti da li još uvijek možete primati Kineret;
- ako u povijesti bolesti imate povišene razine jetrenih enzima;
- ako Vam je potrebno cijepljenje. Ne smijete primati živa cjepiva dok se liječite Kineretom.

Stillova bolest

- U bolesnika sa Stillovom bolešću može se pojaviti stanje pod nazivom sindrom aktivacije makrofaga (MAS), koji može ugroziti život bolesnika. Rizik za pojavu MAS-a veći je ako imate infekciju ili ako su Vam simptomi Stillove bolesti slabo kontrolirani. Simptomi MAS-a mogu biti npr. stalno visoka tjelesna temperatura, oticanje limfnih čvorova i stalni osip. Ako Vam se pojave znakovi infekcije ili pogoršaju simptomi Stillove bolesti, trebate se što prije obratiti liječniku.
- U rijetkim slučajevima, uključujući i tijekom liječenja lijekom Kineret, bolesnici sa Stillovom bolešću, uglavnom djeca, mogu razviti bolest pluća. Rizik može biti povećan u bolesnika s Downovim sindromom (trisomijom 21). Simptomi bolesti pluća mogu biti npr. nedostatak zraka tijekom lagane tjelovježbe, kašalj koji se javlja ujutro i otežano disanje. Ako Vam se pojave znakovi bolesti pluća, trebate se što prije obratiti liječniku.

Djeca i adolescenti

- RA: Primjena Kinereta u djece i adolescenata s reumatoidnim artritisom nije do kraja ispitana te se stoga ne preporučuje.
- CAPS, FMF, Stillova bolest: Primjena Kinereta u djece mlađe od 8 mjeseci se ne preporučuje jer nema podataka za tu dobnu skupinu.

Drugi lijekovi i Kineret

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Lijekovi pod nazivom inhibitori faktora tumorske nekroze (TNF- α) poput etanercepta ne smiju se primjenjivati istodobno s Kineretom jer mogu povećati rizik od infekcija.

Nakon što počnete uzimati Kineret, kronična upala u Vašem tijelu će se smanjiti. To znači da će možda biti potrebno prilagoditi dozu nekih drugih lijekova, primjerice varfarina ili fenitoina.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Kineret nije ispitan na trudnicama. Primjena Kinereta ne preporučuje se u trudnoći niti u žena koje mogu zatrudnjati, a ne koriste kontracepciju. Važno je da kažete liječniku ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete. Liječnik će razgovarati s Vama o mogućim rizicima uzimanja Kinereta tijekom trudnoće.

Nije poznato izlučuje li se anakinra u majčino mlijeko. Ne smijete dojiti ako primjenjujete Kineret.

Kineret sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi od 100 mg, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati Kineret

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni. Kineret treba svaki dan injicirati pod kožu (supkutano). Pokušajte primijeniti injekciju svaki dan u isto vrijeme.

Preporučena doza je od 20 do 90 mg ili 100 mg. Vaš će Vam liječnik reći koju dozu trebate i je li Vam potrebna doza veća od 100 mg.

Kako sami sebi injicirati Kineret

Liječnik može odlučiti da će biti primjerenije za Vas da sami sebi injicirate Kineret. Vaš liječnik ili medicinska sestra pokazat će Vam kako da sami sebi injicirate lijek. Nemojte pokušavati injicirati lijek sami sebi ako niste obučeni u tome.

Za upute o tome kako sami sebi ili svom djetetu možete injicirati Kineret molimo pročitajte dio „Upute za pripremu i primjenu injekcije Kinereta“ na kraju ove upute.

Ako primijenite više Kinereta nego što ste trebali

Ne biste trebali imati ozbiljnih problema ako slučajno primijenite više Kinereta nego što ste trebali. Međutim, morate se obratiti svom liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku ako se to dogodi. Ako se ne osjećate dobro na bilo koji način, odmah se obratite svom liječniku ili medicinskoj sestri.

Ako ste zaboravili primijeniti Kineret

Ako ste zaboravili primijeniti dozu Kinereta, obratite se svom liječniku kako biste dobili savjet o tome kada trebate primijeniti sljedeću dozu.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Moguće nuspojave slične su neovisno o tome primete li Kineret za RA, CAPS, FMF ili Stillovu bolest.

Ako se dogodi bilo što od sljedećeg, odmah obavijestite svog liječnika:

- **Ozbiljne infekcije** poput upale pluća (pneumonija) ili infekcija kože mogu se javiti tijekom liječenja Kineretom. Simptomi mogu biti stalno visoka tjelesna temperatura, tresavica, kašalj, glavobolja i crvenilo i osjetljivost kože. Znakovi infekcije također mogu biti stalna blago povišena tjelesna temperatura, gubitak težine i uporan kašalj.
- **Ozbiljne alergijske reakcije** su manje česte. Međutim, bilo koji od sljedećih simptoma mogu ukazivati na alergijsku reakciju na Kineret pa trebate odmah potražiti liječničku pomoć. Ne injicirajte više Kinereta nego što je potrebno.

- Oticanje lica, jezika ili grla
- Poteškoće u gutanju ili disanju
- Iznenadni osjećaj ubrzanog pulsa ili znojenje
- Svrbež kože ili osip

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- Crvenilo, oticanje, modrice ili svrbež na mjestu primjene. Ti simptomi su općenito blagi do umjereni te su češći na početku Vašeg liječenja.
- Glavobolje.
- Povišene razine ukupnog kolesterola u krvi.

Česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba):

- Neutropenija (nizak broj bijelih krvnih stanica) utvrđen nakon krvnih pretraga. To može povećati Vaš rizik od infekcije. Simptomi infekcije mogu uključivati vrućicu ili grlobolju.
- Ozbiljne infekcije poput upale pluća (infekcija prsnog koša) ili infekcije kože.
- Trombocitopenija (niske razine trombocita u krvi)

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba):

- Ozbiljne alergijske reakcije uključujući oticanje lica, jezika ili grla, poteškoće u gutanju ili disanju, iznenadni osjećaj ubrzanog pulsa ili znojenje te svrbež kože ili osip.
- Povišene razine jetrenih enzima utvrđene krvnim pretragama.

Nuspojave čija je učestalost nepoznata (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):

- Znakovi poremećaja rada jetre poput žute kože i očiju, mučnine, gubitka apetita, mokraće tamne boje i stolice svijetle boje.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Kineret

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji iza oznake „EXP“ i „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Ne upotrebljavajte Kineret ako mislite da je bio zamrznut. Nakon što ste izvadili štrcaljku iz hladnjaka te nakon što je postigla sobnu temperaturu (do 25 °C) mora se ili primijeniti unutar 12 sati ili baciti.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Kineret sadrži

- Djelatna tvar je anakinra. Svaka kalibrirana napunjena štrcaljka sadrži 100 mg anakinre.
- Drugi sastojci su bezvodna citratna kiselina, natrijev klorid, dinatrijev edetat dihidrat, polisorbit 80, natrijev hidroksid i voda za injekcije.

Kako Kineret izgleda i sadržaj pakiranja

Kineret je bistra, bezbojna do bijela otopina za injekciju te se isporučuje spremna za primjenu u napunjenoj štrcaljki. Može sadržavati neke prozirne do bijele čestice bjelančevina. Prisutnost ovih čestica ne utječe na kakvoću lijeka.

Veličine pakiranja od 1, 7 ili 28 (višestruko pakiranje koje sadrži 4 pakiranja od 7 napunjenih štrcaljki) napunjenih štrcaljki.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

SE-112 76 Stockholm

Švedska

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

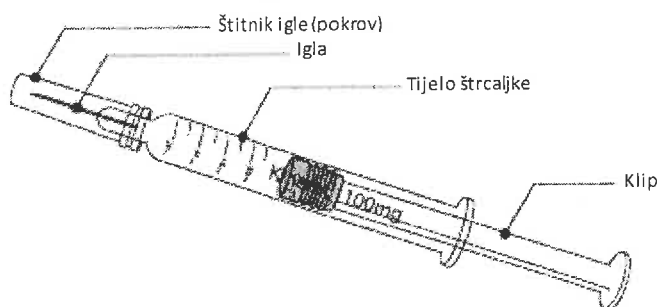
Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

UPUTE ZA PRIPREMU I PRIMJENU INJEKCIJE KINERETA

Ovaj dio sadrži informacije o tome kako ćete sami sebi ili svom djetetu injicirati Kineret. Važno je da ne pokušavate sami sebi ili svom djetetu dati injekciju osim ako Vas liječnik, medicinska sestra ili ljekarnik nisu za to obučili. Ako imate pitanja o tome kako injicirati, obratite se svom liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku za pomoć.

Kako ćete Vi ili osoba koja Vam injicira Kineret upotrijebiti napunjenu štrcaljku Kinereta?

Injekciju sebi ili svom djetetu morate davati svaki dan u isto vrijeme. Kineret se injicira odmah pod kožu. To se zove potkožna injekcija.



Oprema:

Da biste sebi ili svom djetetu dali potkožnu injekciju potrebna Vam je:

- napunjena štrcaljka Kinereta
- alkoholom natopljene vaticice ili tome slično i
- sterilna gaza ili maramica

Što morate učiniti prije nego sebi ili svom djetetu date potkožnu injekciju Kinereta?

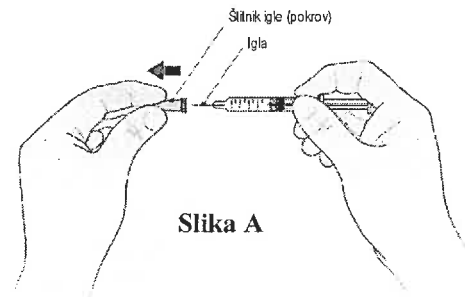
1. Izvadite napunjenu štrcaljku Kinereta iz hladnjaka.
2. Nemojte tresti napunjenu štrcaljku.
3. Provjerite rok valjanosti na naljepnici napunjene štrcaljke (EXP). Nemojte je primijeniti ako je prošao datum posljednjeg dana mjeseca navedenog na naljepnici.
4. Provjerite izgled Kinereta. Mora biti prozirna, bezbojna do bijela otopina. U otopini mogu postojati neke prozirne do bijele čestice bjelančevina. Prisutnost ovih čestica ne utječe na kakvoću lijeka. Otopina se ne smije primijeniti ako je promijenila boju, ako je zamućena ili ako su prisutne neke druge čestice osim prozirnih do bijelih čestica.
5. Kako bi sama injekcija bila manje nelagodna, ostavite napunjenu štrcaljku na sobnoj temperaturi približno 30 minuta ili je oprezno držite u ruci tijekom nekoliko minuta. **Nemojte** zagrijavati Kineret na bilo koji drugi način (npr. nemojte ga zagrijavati u mikrovalnoj pećnici ili u vrućoj vodi).
6. **Nemojte** uklanjati pokrov sa štrcaljke dok niste spremni injicirati.
7. **Dobro operite ruke.**

8. Nađite udobnu, dobro osvijetljenu i čistu površinu te stavite svu opremu koju trebate na dohvat ruke.
9. Morate znati koju Vam je dozu Kinereta liječnik propisao; dozu od 20 do 90 mg, 100 mg ili više.
 - Ako Vam je liječnik propisao dozu od 100 mg, idite na odjeljak „**Kako pripremiti dozu od 100 mg**“.
 - Ako Vam je liječnik propisao nižu dozu, idite na odjeljak „**Kako pripremiti dozu od 20 do 90 mg**“.

Kako pripremiti dozu od 100 mg

Prije injiciranja Kinereta morate napraviti sljedeće:

1. Držite tijelo štrcaljke i polako skinite pokrov s igle bez uvertanja. Povucite ravno kako je to prikazano na **slici A**. Nemojte dodirivati iglu ili gurati klip. Pokrov igle odmah bacite.
2. Možete primijetiti mjehurić zraka u napunjenoj štrcaljki. Ne morate ukloniti mjehurić zraka prije injiciranja. Injiciranje otopine s mjehurićem zraka nije štetno.
3. Sada napunjenu štrcaljku možete primijeniti kako je opisano u odjeljcima „**Gdje si morate dati injekciju?**“ i „**Kako ćete si dati injekciju?**“.

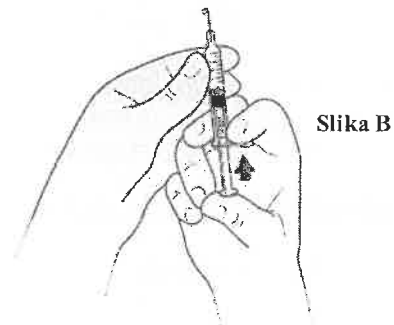


Slika A

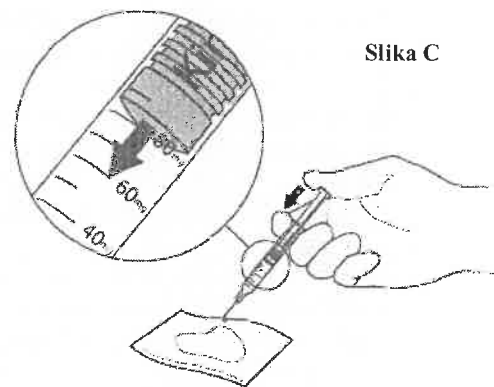
Kako pripremiti dozu od 20 do 90 mg

Prije injiciranja Kinereta morate napraviti sljedeće:

1. Držite tijelo štrcaljke i polako skinite pokrov s igle bez uvertanja. Povucite ravno kako je to prikazano na **slici B**. Nemojte dodirivati iglu ili gurati klip. Pokrov igle odmah bacite.
2. Štrcaljku stavite u jednu ruku tako da je igla usmjerena ravno prema gore kako je prikazano na **slici B**. Palac stavite na klip i gurajte ga polako dok ne primijetite da iz vrha igle izlazi mala kap tekućine.
3. Okrenite štrcaljku tako da igla bude usmjerena prema dolje. Na ravnu površinu položite sterilnu gazu ili maramicu i iznad toga držite štrcaljku, s iglom usmjerenom prema gazi ili maramici, kako je prikazano na **slici C**. Igla ne smije dodirivati gazu ili maramicu.
4. Palcem polako gurajte klip dok prednji dio klipa ne dosegne odmjernu oznaku Vaše doze Kinereta. (Vaš liječnik Vam je rekao koju dozu morate primjenjivati.) Gaza ili maramica će upiti izbačenu tekućinu kako je prikazano na **slici C**.
5. Ako niste uspjeli odrediti ispravnu dozu, bacite štrcaljku i upotrijebite novu.
6. Sada napunjenu štrcaljku možete primijeniti kako je opisano u



Slika B



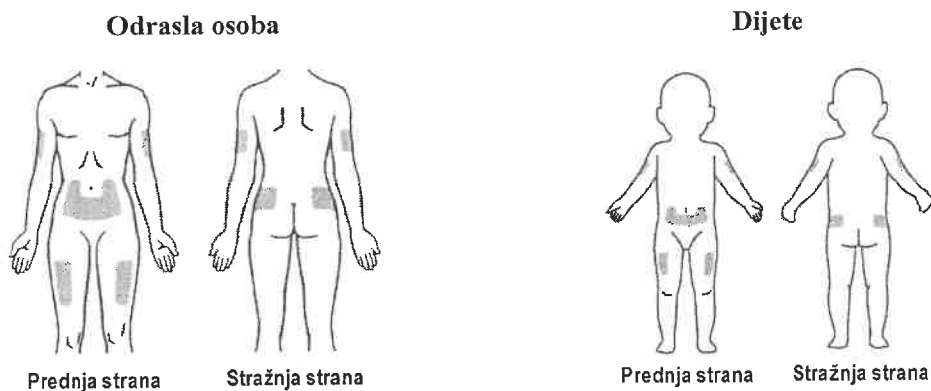
Slika C

odjeljcima „Gdje si morate dati injekciju?“ i „Kako ćete si dati injekciju?“.

Gdje si morate dati injekciju?

Najprikladnija mjesta na kojima sebi ili svom djetetu možete dati injekciju su (Pogledajte sliku D):

- trbuh (osim područja oko pupka)
- gornji dio bedra
- gornji vanjski dijelovi stražnjice i
- vanjski dio nadlaktica

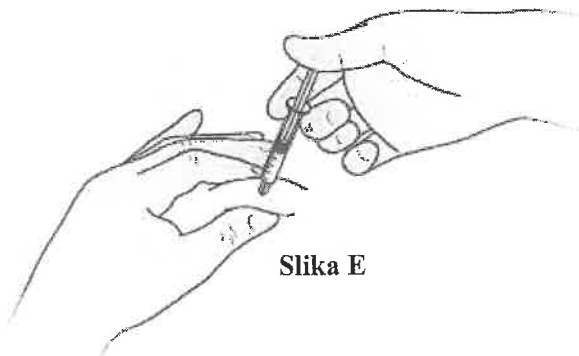


Slika D

Promijenite mjesto injiciranja svaki put tako da ne postane bolno u jednom području. Ako Vam netko drugi daje injekciju, može koristiti i stražnju stranu Vaše nadlaktice.

Kako ćete si dati injekciju?

1. Dezinficirajte kožu primjenom alkoholne maramice i uhvatite nabor kože između palca i kažiprsta bez stiskanja.
2. Uvedite iglu pod kožu kako su Vam to pokazali medicinska sestra ili liječnik.
3. Injicirajte tekućinu polako i ravnomjerno, držeći nabor kože cijelo vrijeme kako je prikazano na slici E.



Slika E

4. Nakon injiciranja tekućine, izvucite iglu i opustite kožu.
5. Bacite neiskorišteni lijek. Jednu štrcaljku koristite samo za jednu injekciju. Nemojte ponovno upotrebljavati štrcaljku jer to može uzrokovati infekciju.

Ne zaboravite

Ako imate problema, nemojte se bojati pitati liječnika ili medicinsku sestru za pomoć ili savjet.

Odlaganje korištenih štrcaljki i pribora

- Nemojte stavljati pokrov natrag na korištene igle.
- Čuvajte korištene štrcaljke izvan dohvata i pogleda djece.
- Nemojte nikada stavljati iskorištenu napunjenu štrcaljku u Vaš uobičajeni kućni otpad.
- Ako ste morali primijeniti dozu manju od 100 mg, dobili ste uputu da tekućinu istisnete iz štrcaljke na gazu ili maramicu. Nakon primjene lijeka zbrinite mokru gazu ili maramicu zajedno sa štrcaljkom i površinu očistite čistom maramicom.
- Korištenu napunjenu štrcaljku i sve gaze i maramice s otopinom Kinereta valja zbrinuti u skladu s lokalnim propisima. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/770315/2021
EMA/H/C/000363

Kineret (*anakinra*)

An overview of Kineret and why it is authorised in the EU

What is Kineret and what is it used for?

Kineret is a medicine that is used to treat:

- signs and symptoms of rheumatoid arthritis (an immune system disease causing inflammation of the joints) in adults. It is used in combination with methotrexate (a medicine used to reduce inflammation) in patients who have not responded adequately to methotrexate alone;
- cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS). CAPS are an example of a group of recurring inflammatory conditions known as periodic fever syndromes. Patients with CAPS have an alteration in the gene that produces a protein called cryopyrin which makes it overactive and leads to inflammation in many parts of the body, with symptoms such as fever, rash, joint pain and tiredness. Severe disabilities such as deafness and loss of vision may also occur;
- familial Mediterranean fever, another inherited periodic fever syndrome, which leads to repeated attacks of fever, inflammation and pain affecting various parts of the body including the abdomen (belly), joints, and chest. It may be associated with build-up of harmful protein deposits (amyloidosis) in organs such as the kidney. Kineret should be given with another medicine, colchicine, if appropriate;
- Still's disease, a disease causing inflammation of joints as well as rash and fever;
- COVID-19 in adults with pneumonia requiring supplemental oxygen (low or high flow oxygen) and who are at risk of developing severe respiratory failure, as determined by blood levels of a protein called suPAR (soluble urokinase plasminogen activator receptor) of at least 6 ng per ml.

For CAPS, familial Mediterranean fever and Still's disease, Kineret is used in patients from 8 months of age and weighing at least 10 kg.

Kineret contains the active substance anakinra.

Official address Domenico Scarlattilaan 6 • 1083 HS Amsterdam • The Netherlands

Address for visits and deliveries Refer to www.ema.europa.eu/how-to-find-us

Send us a question Go to www.ema.europa.eu/contact **Telephone** +31 (0)88 781 6000 An agency of the European Union



How is Kineret used?

Kineret can only be obtained with a prescription and treatment should be started and supervised by a doctor who has experience in the diagnosis and treatment of the conditions for which it is used.

Kineret is available as a solution for injection under the skin. The recommended dose of Kineret for rheumatoid arthritis is 100 mg once a day, given at around the same time each day. For CAPS, familial Mediterranean fever and Still's disease, the dose depends on body weight and for CAPS, on the severity of the condition. For COVID-19, the dose is 100 mg once a day for 10 days.

The injection site should be varied with each dose to avoid discomfort. Kineret should be used with caution in patients who have severely reduced liver function or moderately reduced kidney function. In patients with severely reduced kidney function the doctor should consider giving Kineret every other day.

For more information about using Kineret, see the package leaflet or contact your doctor or pharmacist.

How does Kineret work?

The active substance in Kineret, anakinra, is an immunosuppressive medicine (a medicine that reduces the activity of the immune system). It is a copy of a natural human protein called 'human interleukin 1 receptor antagonist' that blocks the receptors for a chemical messenger in the body called interleukin 1. This messenger is produced in high levels in patients with rheumatoid arthritis, causing inflammation of the joints and joint damage, and is also involved in the inflammation associated with CAPS, familial Mediterranean fever and Still's disease. By attaching to the receptors that interleukin 1 would normally attach itself to, anakinra blocks the activity of interleukin 1, helping to relieve the symptoms of these diseases.

What benefits of Kineret have been shown in studies?

Rheumatoid arthritis

Kineret has been studied in three main studies involving a total of 1,388 patients with rheumatoid arthritis. All three studies compared the effectiveness of Kineret with that of placebo (a dummy treatment). The first study included 468 patients, some of whom had taken other medicines for their disease in the past, and who were given either Kineret on its own or placebo. Results showed that certain doses of Kineret were more effective than placebo in reducing the symptoms of the disease, measured by the doctor and the patient using the 'American College of Rheumatology' score, which includes measurements of the number of painful or tender joints, disease activity, pain, disability and levels of C reactive protein in the blood (a marker of inflammation). However, because of the way the study was designed, the results were considered insufficient to support the use of the medicine on its own.

In the other two studies, Kineret was used as an add-on to existing treatment including methotrexate: one study, which involved 419 patients, used a range of doses of Kineret that depended on the patient's weight, and the other study, which involved 501 patients, used Kineret at a fixed dose of 100 mg once a day. Results showed that Kineret was more effective than placebo when used as an add-on to methotrexate. In the study using a fixed dose of Kineret, 38% of the patients adding Kineret had at least a 20% reduction in symptoms after six months, compared with 22% of those adding placebo.

Periodic fever syndromes

For *CAPS*, Kineret has been shown to produce a significant and rapid improvement in symptoms in one main study involving 43 patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID/CINCA syndrome, the most severe form of *CAPS*). Average symptom scores fell from 4.5 to 0.8 within 3 days of starting treatment. The improvement was maintained over a follow-up period of up to 60 months. In addition, levels of amyloid A, a marker of inflammation, were also reduced.

In *familial Mediterranean fever*, Kineret 100 mg daily as an add-on to colchicine was more effective than placebo in reducing the number of attacks in a main study involving 25 patients whose condition had not responded to previous treatment with colchicine alone. Patients given Kineret had on average 1.7 attacks per month versus 3.5 per month in those given placebo; 6 out of 12 given Kineret had less than one attack per month, compared with none of the 13 given placebo.

Still's disease

In the first of 3 small studies, 11 of 15 children with Still's disease (73%) had at least a 30% reduction in symptoms after three months' treatment with Kineret. A second study in 24 children showed similar results: 67% had at least a 30% reduction in symptoms after one month compared with 8% given placebo. The third study was carried out in 22 adults who also received corticosteroids for their disease. Patients either received Kineret or another type of medicine, called a DMARD. After one month of treatment, more patients on Kineret (6 out of 12 patients) achieved remission compared with those taking a DMARD (3 out of 10 patients).

COVID-19

A study involving 606 hospitalised adults with moderate or severe COVID-19 pneumonia and who had suPAR levels of at least 6 ng per ml showed that Kineret was effective at treating COVID-19.

These patients received Kineret or placebo in addition to standard of care. Standard of care for most patients included low or high flow oxygen and the corticosteroid medicine dexamethasone, and some also received remdesivir (an antiviral medicine for COVID-19).

The study showed greater clinical symptom improvements in patients treated with Kineret plus standard of care compared with those who received placebo plus standard of care. Kineret reduced the risk of a patient's condition worsening to more severe disease or death during the 28-day study period compared with placebo. The treatment benefit of Kineret compared to placebo was supported by an increase in the number of patients who fully recovered and a reduction in the number of patients whose condition worsened to severe respiratory failure or death.

What are the risks associated with Kineret?

The most common side effects with Kineret (which may affect more than 1 in 10 patients) are headache, injection site reactions (redness, bruising, pain and inflammation), and increase in blood cholesterol. For the full list of side effects of Kineret, see the package leaflet.

Kineret must not be used in people who are hypersensitive (allergic) to anakinra, to any of the other ingredients, or to proteins produced by *Escherichia coli* (a type of bacterium). Kineret must not be started in patients who have neutropenia (low levels neutrophils, a type of blood cell that fights infection).

Why is Kineret authorised in the EU?

The European Medicines Agency decided that Kineret's benefits are greater than its risks for the treatment of the signs and symptoms of rheumatoid arthritis in combination with methotrexate, in patients with an inadequate response to methotrexate alone. The Agency recommended that Kineret be given marketing authorisation. Given the beneficial effect and the fact that there were no new safety concerns, the Agency also considered that the benefits outweighed the risks in patients with CAPS, familial Mediterranean fever, Still's disease and COVID-19. Although patients with Still's disease had a higher risk of liver problems, this risk was considered to be outweighed by the medicine's benefits.

What measures are being taken to ensure the safe use of Kineret?

Recommendations and precautions to be followed by healthcare professionals and patients for the safe and effective use of Kineret have been included in the summary of product characteristics and the package leaflet.

As for all medicines, data on the use of Kineret are continuously monitored. Side effects reported with Kineret are carefully evaluated and any necessary action is taken to protect patients.

Other information about Kineret

Kineret received a marketing authorisation valid throughout the European Union on 8 March 2002.

Further information on Kineret can be found on the Agency's website:
ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/kineret.

This overview was last updated in 12-2021.