

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

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

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

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

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia).

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Reumatoidná artritída (RA)

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

COVID-19

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

Syndrómy periodických horúčok

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

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

Kineret je indikovaný na liečbu CAPS vrátane týchto syndrómov:

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

Familiárna stredomorská horúčka (Familial Mediterranean Fever, FMF)

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

Stillova choroba

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

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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

Testovanie suPAR

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

Dávkovanie

RA: Dospelí

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

COVID-19: Dospelí

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

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

Počiatočná dávka

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

Udržiavacia dávka pri miernych CAPS (FCAS, mierny MWS)

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

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

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

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

FMF

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

Stillova choroba

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

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

Staršia populácia (≥ 65 rokov)

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

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

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

Pediatrická populácia (< 18 rokov)

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

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

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

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

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

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

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

Porucha funkcie pečene

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

Porucha funkcie obličiek

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

Spôsob podávania

Kineret sa podáva subkutánnou injekciou.

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

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

4.3 Kontraindikácie

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

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

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

Alergické reakcie

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

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

Hepatálne udalosti

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

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

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

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

Závažné infekcie

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

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

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

Syndróm aktivovaných makrofágov (MAS) je známa, život ohrozujúca porucha, ktorá sa môže vyvinúť u pacientov so Stillovou chorobou. Ak sa vyskytne MAS alebo je podozrenie na jeho výskyt, čo najskôr sa má začať s hodnotením a príslušnou liečbou. Lekári majú venovať pozornosť príznakom infekcie alebo zhoršeniu Stillovej choroby, pretože sú to známe spúšťače MAS. Dostupné údaje o tom, či v liečbe Kineretom možno u pacientov so Stillovou chorobou počas závažných infekcií pokračovať, sú obmedzené. Pri pokračovaní v liečbe Kineretom počas závažných infekcií, s cieľom znížiť riziko vypuknutia choroby, je potrebné pozorné sledovanie.

U pacientov so Stillovou chorobou je zvýšené riziko výskytu MAS. V období po uvedení lieku na trh, boli hlásené prípady MAS u pacientov so Stillovou chorobou, liečených Kineretom. V klinických štúdiách Stillovej choroby zadaných komerčnými subjektami sa nehlásili žiadne príhody MAS. Neintervenčná, dlhodobá štúdia bezpečnosti u 306 pediatrických pacientov so Stillovou chorobou nepreukázala žiadne zvýšenie frekvencie výskytu MAS počas liečby Kineretom alebo hneď po jej skončení. Miera výskytu MAS bola 2,4 príhody na 100 pacientorokov, čo je v súlade s očakávanou mierou u pediatrických pacientov so Stillovou chorobou. Príčinná súvislosť medzi Kineretom a MAS nebola preukázaná.

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

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

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

Porucha funkcie obličiek

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

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

Neutropénia

V placebom kontrolovaných štúdiách bol Kineret u pacientov s RA obvykle spojený s neutropéniou (APN < 1,5 x 10⁹/l) a u pacientov s COVID-19, CAPS a so Stillovou chorobou boli pozorované prípady neutropénie. Ďalšie informácie o neutropénii, pozri časť 4.3 a 4.8.

Liečba Kineretom sa nemá začať u pacientov s neutropéniou (APN < 1,5 x 10⁹/l). Počet neutrofilov sa odporúča stanoviť pred začiatkom a počas liečby Kineretom, mesačne v priebehu prvých 6 mesiacov liečby a následne každý štvrtý rok. U pacientov, ktorí začnú byť neutropenickí (APN < 1,5 x 10⁹/l), je nutné dôkladne monitorovať APN a prerušiť liečbu Kineretom. Bezpečnosť a účinnosť Kineretu u pacientov s neutropéniou neboli hodnotené.

Plúcne príhody

V období po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady intersticiálneho ochorenia pľúc, pľúcnej alveolárnej proteinózy a pľúcnej hypertenzie, a to najmä u pediatrických pacientov so Stillovou chorobou liečených inhibítormi IL-6 a IL-1 vrátane Kineretu. Javí sa, že pacienti s trizómiou 21 boli nadmerne zastúpení. V klinických štúdiách Stillovej choroby zadaných komerčnými subjektami sa takéto príhody nehlásili. V neintervenčnej, dlhodobej štúdii bezpečnosti s 306 pediatrickými pacientmi so Stillovou chorobou sa u jedného pacienta vyskytla závažná pľúcna príhoda, a to nešpecifikované intersticiálne ochorenie pľúc. V štúdii sa nevyskytol žiadny pacient s pľúcnou alveolárnou proteinózou ani pľúcnou hypertenziou. Príčinná súvislosť medzi Kineretom a pľúcnymi príhodami nebola stanovená.

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

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

Imunosupresia

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

Malígne ochorenia

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

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

Vakcinácia

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

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

Staršia populácia (≥ 65 rokov)

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

Súčasná liečba Kineretom a antagonistami TNF- α

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

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

Pacienti s ochorením COVID-19

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

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

Obsah sodíka

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

4.5 Liekové a iné interakcie

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

Súbežná liečba Kineretom a antagonistom TNF- α

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

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

Substráty cytochrómu P450

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

Informácie o vakcinácii, pozri časť 4.4.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

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

Dojčenie

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Netýka sa.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

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

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

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

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

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

Tieto štúdie ani hlásenia o nežiaducich reakciách po uvedení lieku na trh nenaznačujú, že by celkový bezpečnostný profil u pacientov s CAPS, FMF alebo so Stillovou chorobou bol iný ako u pacientov s RA, s výnimkou vyššej frekvencie výskytu hepatálnych udalostí pozorovanej po uvedení lieku na trh

u pacientov so Stillovou chorobou. Tabuľka nežiaducich reakcií uvedená nižšie sa preto vzťahuje na liečbu ochorení RA, CAPS, FMF a Stillovej choroby Kineretom. Počas dlhodobej liečby RA, CAPS a Stillovej choroby ostáva bezpečnostný profil počas celého obdobia nezmenený.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

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

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

Závažné infekcie

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

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

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

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

V klinických štúdiách a počas postmarketingového používania boli pozorované zriedkavé prípady oportúnnych infekcií a zahŕňali hubové, mykobakteriálne, bakteriálne a vírusové patogény. Infekcie sa

zaznamenali vo všetkých orgánových systémoch a vyskytli sa u pacientov užívajúcich samotný Kineret alebo v kombinácii s imunosupresívnymi liekmi.

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

Neutropénia

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

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

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

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

Trombocytopénia

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

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

Alergické reakcie

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

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

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

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

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

Imunogenicitá

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

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

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

Hepatálne udalosti

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

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

Reakcie v mieste vpichu

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

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

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

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

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

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

Zvýšenie hladiny cholesterolu v krvi

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

hladín cholesterolu približne o 2,2 % v 2. týždni a o 2,3 % v 24. týždni. K dispozícii nie sú žiadne údaje o cholesterole LDL alebo HDL.

Pediatrická populácia

Kineret sa skúšal u 36 pacientov s CAPS, 21 pacientov so SJIA a 71 pacientov s inými formami JIA, vo veku 8 mesiacov až < 18 rokov počas 5 rokov. S výnimkou infekcií a súvisiacich príznakov, ktoré boli častejšie hlásené u pacientov vo veku < 2 roky, bol bezpečnostný profil podobný vo všetkých skupinách pediatrických pacientov. Okrem toho bolo v neintervenčnej, dlhodobej štúdií bezpečnosti sledovaných 306 pediatrických pacientov so Stillovou chorobou po dobu až 9 rokov a viac. Bezpečnostný profil u pediatrických pacientov bol podobný ako profil zaznamenaný u dospelých populácií a neboli pozorované žiadne klinicky významné nové nežiaduce reakcie.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

Počas klinických štúdií neboli pozorované žiadne dávku obmedzujúce toxicity.

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku

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

Farmakodynamické účinky

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

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

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

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

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

Stillova choroba sa okrem rôznych stupňov artritídy vyznačuje systémovými zápalovými znakmi ako je prudký vzostup horúčky, kožná vyrážka, hepatosplenomegália, sérositída a zvýšené reaktanty akútnej fázy riadené aktivitou IL-1. O IL-1 je známe, že systémovo vyvoláva ako odpoveď hypotalamickú horúčku a podporuje hyperalgiu. Úloha IL-1 v patogenéze Stillovej choroby sa preukázala štúdiami *ex vivo* a štúdiami génovej expície.

Klinická účinnosť a bezpečnosť pri RA

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

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

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

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

Klinická účinnosť a bezpečnosť pri COVID-19

Bezpečnosť a účinnosť Kineretu sa hodnotila u pacientov s pneumóniou súvisiacou s COVID-19 vo veku \geq 18 rokov s rizikom rozvoja závažného respiračného zlyhania v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií. Populácia pacientov zaradených do štúdie SAVE-MORE bola hospitalizovaná s potvrdenou pneumóniou súvisiacou s COVID-19 (infekcia dolných dýchacích ciest rádiologicky potvrdená RTG alebo CT hrudníka) a považovala sa za rizikovú pre rozvoj závažného respiračného zlyhania stanoveného zvýšením hladiny suPAR (\geq 6 ng/ml). Pacienti mali hladinu suPAR \geq 6 ng/ml meranú súpravou suPARnostic Quick Triage. U týchto pacientov ešte nedošlo k progresii do závažného respiračného zlyhania (t.j. kritériá vylúčenia boli: pomer pO₂/FiO₂ menej ako 150 mmHg alebo potreba mechanickej ventilácie, NIV alebo ECMO). Väčšina pacientov dostalo pri skríningu doplnkový kyslík s nízkym alebo vysokým prietokom (81,6 %) a počas liečby dostávalo dexametazón (86,4 %). Do štúdie bolo zaradených 606 pacientov a analýza účinnosti sa vykonala v populácii všetkých randomizovaných pacientov (Intention-To-Treat, ITT) pozostávajúcej z 594 pacientov, z ktorých 189 pacientov bolo randomizovaných do skupiny s placebom a štandardnou starostlivosťou a 405 pacientov do skupiny s anakinrou a štandardnou starostlivosťou. Na začiatku liečby mala väčšina pacientov (91,4 %) závažnú pneumóniu súvisiacu s COVID-19 a 8,6 % pacientov malo stredne závažnú pneumóniu súvisiacu s COVID-19. Priemerné (SD) trvanie liečby Kineretom bolo 8,4 (2,1) dní. Primárnym cieľovým ukazovateľom štúdie bola komparatívna 11-bodová stupnica klinickej progresie (Clinical Progression Scale, CPS) SZO medzi dvoma liečebnými skupinami v 28. deň liečby. 11-bodová CPS SZO udáva mieru závažnosti ochorenia v rozsahu od 0 (bez infekcie); 1-3 (mierne ochorenie), 4-5 (hospitalizácia – stredne závažné ochorenie), 6-9 (hospitalizácia – závažné ochorenie so zvyšujúcimi sa stupňami NIV, MV a ECMO) až 10 (smrť). Z randomizovaných pacientov v štúdií SAVE-MORE malo 8,6 % počiatočnú hodnotu SZO-CPS 4; 84,7 % malo počiatočnú hodnotu SZO-CPS 5 a 6,7 % malo počiatočnú hodnotu SZO-CPS 6.

U pacientov liečených Kineretom po dobu až 10 dní sa do 28. dňa preukázalo významné zlepšenie klinického stavu podľa SZO-CPS v porovnaní s placebom (celková odpoveď: 0,36 [95 % IS 0,26 až 0,50] P < 0,001). Zlepšenie klinického stavu pacienta bolo viditeľné do 14. dňa. Prínos liečby Kineretom bol podporovaný zvýšením počtu pacientov s úplnou rekonvalescenciou a znížením počtu

pacientov s progresiou do závažného respiračného zlyhania alebo smrti v porovnaní s placebom. Pri používaní Kineretu na liečbu COVID-19 sa nepozorovali žiadne nové bezpečnostné signály ani bezpečnostné riziká.

Klinická účinnosť a bezpečnosť pri CAPS

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

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

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

Klinická účinnosť a bezpečnosť pri FMF

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

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

Klinická účinnosť a bezpečnosť pri Stillovej chorobe

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

Bezpečnosť a účinnosť bola preukázaná v publikovanej, randomizovanej, kontrolovanej štúdii vykonávanej u 24 pacientov so SJIA liečených Kineretom až 1 rok. Po 1-mesačnej zaslepenej fáze sa zistilo, že v skupine liečenej Kineretom 8 z 12 pacientov odpovedalo na liečbu podľa upravených

kritérií ACRpedi30, v porovnaní s 1 z 12 pacientov v skupine s placebom. V rovnakom čase bolo v skupine liečenej Kineretom 7 z 12 pacientov klasifikovaných ako odpovedajúcich na liečbu podľa kritérií ACRpedi50 a 5 z 12 podľa kritérií ACRpedi70 v porovnaní so žiadnym z pacientov v skupine s placebom. 16 pacientov ukončilo následnú otvorenú fázu a spomedzi 7 pacientov odpovedajúcich na liečbu v 12. mesiaci, 6 pacientov ukončilo liečbu glukokortikoidmi a 5 z nich malo neaktívne ochorenie.

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

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

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

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

Pediatrická populácia

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

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

Bezpečnosť u pediatrických pacientov s RA (JIA)

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

štúdií nie sú dostatočné na preukázanie účinnosti, a preto sa neodporúča používanie Kineretu u pediatrických pacientov s JIA.

Imunogenicita

Pozri časť 4.8.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

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

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

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

Porucha funkcie pečene

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

Porucha funkcie obličiek

Priemerný plazmatický klírens pri podávaní Kineretu jedincom s miernou (klírens kreatinínu 50 - 80 ml/min) a strednou (klírens kreatinínu 30 až 49 ml/min) renálnou insuficienciou sa znížil o 16 %, resp. 50 %. Pri závažnej renálnej insuficiencii a ochorení obličiek v konečnom štádiu (klírens kreatinínu < 30 ml/min) sa stredný plazmatický klírens znížil o 70 %, resp. 75 %. Menej ako 2,5 % podanej dávky Kineretu bolo odstránené hemodialýzou alebo priebežnou ambulantnou peritoneálnou

dialýzou. Tieto údaje podporujú, že nie je potrebná úprava dávky u pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek (CL_{Kr} 50 až 80 ml/min). Pozri časť 4.2.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

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

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

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

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

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

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

Na ambulantné použitie môže byť Kineret premiestnený z chladničky do prostredia s teplotou neprevyšujúcou 25 °C, a to maximálne na 12 hodín, nie však po dátume expirácie. Po uplynutí tejto doby sa nespotrebovaný liek nesmie umiestniť späť do chladničky, ale musí byť zlikvidovaný.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

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

striekačky a ihly nie je vyrobená z prírodného latexu. Balenia po 1, 7 alebo 28 naplnených striekačiek (veľké balenie obsahuje 4 balenia po 7 naplnených striekačkách).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Kineret je sterilný nekonzervovaný roztok. Len na jednorazové použitie.

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

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

Prítomnosť týchto častíc neovplyvňuje kvalitu lieku.

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

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

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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