

# USING KINERET<sup>®</sup> (anakinra)

## A guide for Healthcare Professionals (HCPs)

Please communicate the information outlined in this booklet to the patient/caregiver, to ensure correct patient dosing and use of the graduated syringe, including the correct injection technique when prescribing Kineret<sup>®</sup> in Still's disease—including Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (SJIA) and Adult-Onset Still's Disease (AOSD), Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes (CAPS) and Familial Mediterranean Fever (FMF).

Summary of product characteristics can be found at the end of this brochure.

# What the Kineret<sup>®</sup> user will need

## 1 Subcutaneous (s.c.) injection training by an appropriate healthcare professional

Although patients and caregivers can become confident in injecting at home, it can be daunting to begin with. The right education on s.c. injection technique when Kineret<sup>®</sup> is initiated may ensure correct use. It is important to tell the patient/caregiver that injecting Kineret<sup>®</sup> can sometimes make the skin react (see page 6).

## 2 Specific instruction on the graduated syringe

To ensure the correct dose is administered, careful guidance will need to be communicated on the use of the graduated syringe (see page 5).

## 3 Approved education material

Sobi has produced a comprehensive booklet, *An Introduction to Kineret<sup>®</sup>*, that should be given to all who use Kineret<sup>®</sup> for Still's disease, CAPS, or FMF, to ensure appropriate use. This booklet, requested and approved by the regulatory authorities, should be handed to the patient or their caregiver when they start using Kineret<sup>®</sup>.



# What patients and caregivers need to know

Once you have discussed Kineret<sup>®</sup> with the patient or caregiver and agreed that it should be prescribed, the following practical information should be covered.

## How to inject Kineret<sup>®</sup>

The patient or caregiver will need to receive appropriate instruction on how to give a subcutaneous injection, either to themselves or to the patient in their care.

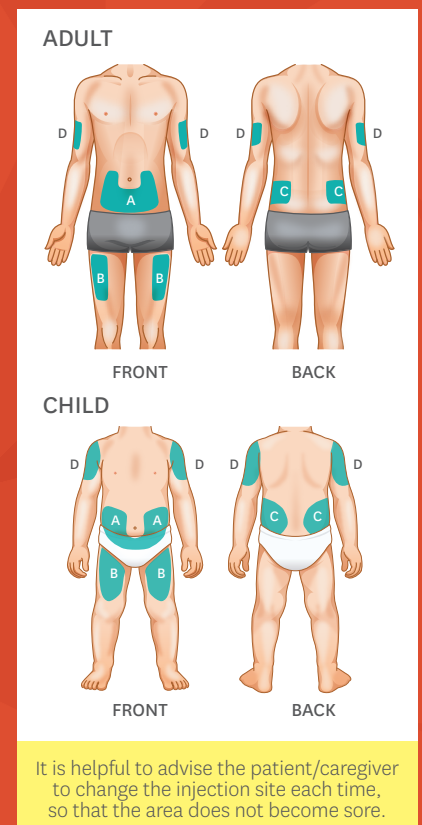
## Where to inject Kineret<sup>®</sup>

The most suitable places to inject are:

- A** the abdomen (except for the area around the navel)
- B** the top of the thighs (this is especially good for infants under a year if they have slightly chubby legs)
- C** the upper outer areas of the buttocks\*; and
- D** the outer area of the upper arms\*

\*Only suitable if a caregiver is giving the injection

- ◆ Do not inject into skin that is tender, red, bruised, or hard
- ◆ Avoid scars or stretch marks
- ◆ Do not inject close to a vein



# Calculate your patient's dose

The dose of Kineret<sup>®</sup> should be calculated and adjusted in line with the recommended dosage in the Summary of Product Characteristics (SPC). It is vital that the patient or caregiver fully understands the dose in milligrams and graduations on the syringe.

See below for further instructions on delivering the appropriate dose.

## Dosing for Still's disease

Kineret <sup>®</sup> Still's disease initiation dose	
Weighs 50 kg or more	Weighs less than 50 kg
100 mg/day	1-2 mg/kg/day
Kineret <sup>®</sup> Still's disease dose adjustment	
Can be increased up to 4 mg/kg/day for patients under 18 years	

## For Still's disease, dose by weight

### Starting dose for patients weighing 50 kg or more:

The recommended starting dose in patients who weigh 50 kg or more is 100 mg/day by subcutaneous injection.

### Starting dose for patients weighing less than 50 kg:

Patients who are less than 50 kg should be dosed by body weight with a starting dose of 1-2 mg/kg/day by subcutaneous injection.

### Dose adjustment in children (<18 years):

Response to treatment should be evaluated after 1 month. In case of persistent systemic manifestations or inadequate response, dose can be escalated up to 4 mg/kg/day, or continued treatment with Kineret<sup>®</sup> (anakinra) should be reconsidered.



See the SPC for full dosage and follow-up details, including different patient populations.

## Dosing for CAPS

The dose of Kineret® should be calculated and adjusted in line with the recommended dosage in the Summary of Product Characteristics (SPC). It is vital that the patient or caregiver fully understands the dose in milligrams and graduations on the syringe.

See page 5 for further instructions on delivering the appropriate dose.

Kineret® CAPS initiation dose	
1-2 mg/kg/day	
Kineret® CAPS maintenance dose	
FCAS/mild disease	Severe disease
1-2 mg/kg/day (often not necessary to increase the dose)	3-4 mg/kg/day up to 8 mg/kg/day

## Dosing for FMF

The recommended dose for patients weighing 50 kg or more is 100 mg/day by subcutaneous injection. In patients weighing less than 50 kg, Kineret® should be dosed by body weight with a recommended dose of 1-2 mg/kg/day.

In children with inadequate response the dose can be escalated up to 4 mg/kg/day.

Kineret® FMF initiation dose	
Weighs 50 kg or more	Weighs less than 50 kg
100 mg/day	1-2 mg/kg/day
Kineret® FMF dose adjustment	
Can be increased up to 4 mg/kg/day for patients under 18 years	

## For CAPS, dose by severity

### Starting dose:

The recommended starting dose in all CAPS subtypes is 1-2 mg/kg/day by subcutaneous injection.

### Maintenance dose in mild CAPS (FCAS, mild MWS):

Patients are usually well-controlled by maintaining the recommended starting dose (1-2 mg/kg/day).

### Maintenance dose in severe CAPS (MWS and NOMID/CINCA):

Dose increases may become necessary within 1-2 months based on therapeutic response. The usual maintenance dose in severe CAPS is 3-4 mg/kg/day, which can be adjusted to a maximum of 8 mg/kg/day.

In addition to the evaluation of clinical symptoms and inflammatory markers in severe CAPS, assessments of inflammation of the CNS, including the inner ear (by MRI or CT, lumbar puncture, and audiology) and eyes (ophthalmological assessments) are recommended after an initial 3 months of treatment, and thereafter every 6 months, until effective treatment doses have been identified. When patients are clinically well-controlled, CNS and ophthalmological monitoring may be conducted yearly.



See the SPC for full dosage and follow-up details, including different patient populations.

# Ensure the appropriate dose is given

Kineret® is supplied ready for use in a graduated pre-filled syringe. The marks on the side of the syringe indicate the milligrams.

The syringe allows for doses between 20 and 100 mg. As the minimum dose is 20 mg, Kineret® is not approved for use in paediatric patients with a body weight below 10 kg. If less than 100 mg is to be administered, some of the liquid will need to be discarded. Instructions for the patient on how to do this appear in the Kineret® patient booklet.

As a healthcare professional, you will need to calculate the dose to be used, based initially on the weight of the patient, and may later be adjusted based on therapeutic response. In addition, the dose will need to be adjusted to the nearest dose, which can be delivered from one or more graduated syringes.

**As Kineret® can only be administered as 20 to 100 mg per injection in 10 mg increments, it is important that the prescribed dose allows for this administration.**



## Dose calculation examples

### Still's disease and FMF

Julia is being treated for Still's disease and needs a dose of 1-2 mg/kg/day.  
Julia's weight is 13 kg.  
Daily dose =  $13 \text{ kg} \times 1-2 \text{ mg/kg/day} = 13-26 \text{ mg/day}$   
Here, it is most practical to prescribe 20 mg per day to be given at suitable times, approximately the same every day.

Andrei is being treated for FMF and has ceased responding to his initial dose of 1-2 mg/kg/day. He now needs a dose increase to 4 mg/kg/day.  
Andrei's weight is 17 kg.  
New daily dose =  $17 \text{ kg} \times 4 \text{ mg/kg/day} = 68 \text{ mg/day}$   
In this case, you will want to prescribe 70 mg per day to be given at suitable times, approximately the same every day.

### CAPS

Harry suffers from severe Muckle-Wells Syndrome and needs a dose of 4-5 mg/kg/day.  
Harry's weight is 45 kg.  
Daily dose =  $45 \text{ kg} \times 4-5 \text{ mg/kg/day} = 180-225 \text{ mg/day}$   
Here, it is most practical to prescribe 200 mg per day to be given at suitable times, approximately the same every day.

Lucy is recently diagnosed with NOMID/CINCA syndrome and has ceased responding to her initial dose of 1-2 mg/kg/day. She now needs a dose increase to 2-3 mg/kg/day.  
Lucy's weight is 12 kg.  
New daily dose =  $12 \text{ kg} \times 2-3 \text{ mg/kg/day} = 24-36 \text{ mg/day}$   
You could prescribe 30 mg of Kineret® once daily to be used around the same time each day (preferably in the morning to have the highest concentration during the daytime period).

# Managing injection site reactions

Explain that injecting Kineret® can sometimes make the skin react. Such reactions typically appear within weeks of starting treatment and disappear within 4-6 weeks. The reactions are usually mild to moderate and take the form of **redness, bruising, inflammation, pain, or discomfort**. Skin reactions are unlikely to occur if they haven't happened in the first month of treatment.

Tips that might help alleviate the signs and symptoms of injection site reactions (ISRs) are included in the booklet, *An Introduction to Kineret®*, for patients and caregivers. Feel free to discuss them together:



The syringe should be left out of the fridge for approximately 30 minutes and allowed to warm to room temperature or be warmed in the hand before injecting



Cool the injection site with an ice pack, before and after injection



The patient should be clearly instructed NOT to heat the syringe in hot water, in a microwave oven, or by any other means



You may recommend applying hydrocortisone or antihistamine cream to the injection site if patient's general health status allows. Prophylaxis with hydrocortisone cream, ideally 30-60 minutes before the injection, may be used in all patients for the first 3-6 months of treatment to reduce the frequency of ISRs



Be sure to rotate injection sites

For optimal Kineret® use by patients and caregivers, please make sure to provide them with the following:

- ◆ Training on good subcutaneous injection technique and site rotation
- ◆ The approved patient booklet, *An Introduction to Kineret®*
- ◆ Education on how to give the correct dose using the graduated syringe
- ◆ Information on safe disposal of medicine sharps in accordance with local requirements
- ◆ An HCP's contact number in case the patient/caregiver needs additional support using Kineret®



## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Kineret 100 mg/0.67 mL soluzzjoni għall-injezzjoni ġo siringa mimlija għal-lest

## 2. GĦAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull siringa gradwata mimlija għal-lest fiha 100 mg ta' anakinra\* kull 0.67 mL (150 mg/mL).

\*Antagonist tar-riċettur ta' interleukin-1 uman (r-metHuIL-1ra) magħmul b'teknoloġija tad-DNA rikombinanti f'ċelluli ta' *Escherichia coli*.

Għal-lista sfiha ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni).

Soluzzjoni għall-injezzjoni ċara, mingħajr kulur sa bajda li jista' jkun fiha xi frak amorfu trasluċidu sa abjad li hu relatat mal-prodott.

## 4. TAGĦRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Artrite Rewmatojde (RA - Rheumatoid Arthritis)

Kineret huwa indikat f'adulti għat-trattament tas-sinjali u s-sintomi ta' RA flimkien ma' methotrexate, li m'għandhomx rispons adegwat għal methotrexate waħdu.

### COVID-19

Kineret huwa indikat għat-trattament tal-marda tal-coronavirus 2019 (COVID-19, *coronavirus disease 2019*) f'pazjenti adulti bi pneumonja li jeħtieġu ossiġnu supplimentari (ossiġnu bi fluss baxx jew għoli) li huma f'riskju li jgħaddu għal insuffiċjenza respiratorja severa determinata permezz ta' konċentrazzjoni fil-plażma tar-riċettur ta' urokinase li jattiva plasminogen solubbli (suPAR, *soluble urokinase plasminogen activator receptor*) ta'  $\geq 6$  ng/mL (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 5.1).

### Sindromi perjodiċi bid-deni

Kineret huwa indikat għat-trattament tas-sindromi perjodiċi awtoinfjammatorji bid-deni li ġejjin f'adulti, adolexxenti, tfal u trabi ta' età minn 8 xhur 'il fuq, b'piż tal-ġisem ta' 10 kg u aktar:

Sindromi Perjodiċi Assoċjati ma' Cryopyrin (CAPS - Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes)

Kineret huwa indikat għat-trattament ta' CAPS, li jinkludu:

- IL-Marda ta' Infjammazzjoni Multisistemika li tibda mit-Twelid (NOMID) / Sindromu Kroniku Infantili Newroloġiku, tal-Ġilda u Artikulari (CINCA)
- Is-Sindromu ta' Muckle-Wells (MWS)
- Is-Sindromu Awtoinfjammatorju tal-Kesha Familjali (FCAS)

Deni Familjali tal-Mediterran (FMF - Familial Mediterranean Fever)

Kineret huwa indikat għat-trattament ta' Deni Familjali tal-Mediterran (FMF). Kineret għandu jingħata flimkien ma' colchicine, jekk xieraq.

### IL-Marda ta' Still

Kineret huwa indikat f'adulti, adolexxenti, tfal u trabi ta' età minn 8 xhur 'il fuq b'piż tal-ġisem ta' 10 kg jew aktar għat-trattament tal-marda ta' Still, inklużi Artrite Idjopatika Sistemika fil-Minorenni (SJA - *Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis*) u l-Marda ta' Still li Toħroġ fl-Adulti (AOSD - *Adult-Onset Still's Disease*), b'karatteristiċi sistemici attivi ta' attività tal-marda moderata sa għolja, jew f'pazjenti b'attività kontinwa tal-marda wara trattament b'medicini antiinfjammatorji mhux steroidi (NSAIDs - *non-steroidal anti-inflammatory drugs*) jew glukokortikoidi. Kineret jista' jingħata bħala monoterapija jew flimkien ma' medicini antiinfjammatorji oħra u medicini anti-rewmatisiċi li jimmodifikaw il-marda (DMARDs - *disease-modifying antirheumatic drugs*).

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament b'Kineret għandha tinbeda u tiġi ssorveljata minn tobba speċjalizzati b'esperjenza fid-dijanosi u t-trattament ta' RA, COVID-19, CAPS, FMF u l-marda ta' Still, rispettivament.

### Ittestjar għal suPAR

Jekk speċifikat fl-indikazzjoni, l-għażla tal-pazjenti għat-trattament b'Kineret ibbażata fuq livell ta' suPAR ta'  $\geq 6$  ng/ml għandha titkejjel permezz ta' test validat (ara sezzjonijiet 4.1, 4.4, u 5.1).

### Požoloġija

RA: Adulti

Id-doża rakkomandata ta' Kineret hi ta' 100 mg mogħtija darba kuljum permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda. Id-doża għandha tingħata bejn wiehej u ieħor fl-istess hin kuljum.

COVID-19: Adulti

Id-doża rakkomandata ta' Kineret hija ta' 100 mg mogħtija darba kuljum permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda għal 10 jiem.

CAPS: Adulti, adolexxenti, tfal u trabi ta' 8 xhur u aktar, b'piż tal-ġisem ta' aktar minn 10 kg

Doża tal-bidu

Id-doża rakkomandata tal-bidu fis-sottotipi kollha ta' CAPS hija ta' 1-2 mg/kg/kuljum permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda. Ir-rispons terapewtiku huwa primarjament riless permezz ta' tnaqqis fis-sintomi kliniċi bħal deni, raxx, uġiġh fil-gogi, u uġiġh ta' ras, iżda wkoll fil-markaturi infjammatorji fis-serum (livelli ta' CRP/SAA), jew l-okkorrenza ta' rikaduti.

Doża ta' manteniment f'CAPS ħfief (FCAS, MWS ħafif)

Il-pazjenti normalment ikunu ikkontrollati tajjeb billi jzommu d-doża rakkomandata tal-bidu (1-2 mg/kg/kuljum).

Doża ta' manteniment f'CAPS severi (MWS u NOMID/CINCA)

Židiet fid-dozi jistgħu jkunu meħtieġa fi żmien xahar-xahrejn abbażi tar-rispons terapewtiku. Id-doża ta' manteniment tas-soltu f'CAPS severi hija ta' 3-4 mg/kg/kuljum, li tista' tiġi aġġustata għal massimu ta' 8 mg/kg/kuljum.

Flimkien mal-valutazzjoni tas-sintomi kliniċi u l-markaturi infjammatorji f'CAPS severi, valutazzjonijiet tal-infjammazzjoni tal-CNS, inkluż il-parti ta' għewwa tal-widna (MRI jew CT, titqib lumbari, u awdjoloġija) u tal-għajnejn (valutazzjonijiet oftalmoloġiċi) huma rakkomandati wara l-ewwel 3 xhur ta' trattament, u minn hemm 'il quddiem kull 6 xhur, sakemm ikunu ġew identifikati d-dozi effettivi ta' trattament. Meta l-pazjenti jkunu klinikament ikkontrollati tajjeb, il-monitoraġġ tas-CNS u oftalmoloġiċi jista' jsir kull sena.

### FME

Id-doża rakkomandata għal-pazjenti li jiżnu 50 kg jew aktar hija 100 mg/jum permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda. Pazjenti li jiżnu anqas minn 50 kg għandhom jiġu ddożati skont il-piż tal-ġisem b'doża rakkomandata ta' 1-2 mg/kg/jum.

### IL-marda ta' Still

Id-doża rakkomandata għal-pazjenti li jiżnu 50 kg jew aktar hija 100 mg/jum permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda. Pazjenti li jiżnu anqas minn 50 kg għandhom jiġu ddożati skont il-piż tal-ġisem b'doża tal-bidu ta' 1-2 mg/kg/jum.

Ir-rispons għat-trattament għandu jiġi evalwat wara xahar: F'każ ta' manifestazzjonijiet sistemici persistenti, id-doża tista' tiġi aġġustata fit-tfal jew it-trattament kontinwu b'Kineret għandu jiġi kkunsidrat mill-ġdid mit-tabib li jkun qed jitratta.

### Persuni anzjani ( $\geq 65$ sena)

RA u COVID-19: Ma huwa meħtieġ l-ebda tibdil fid-doża. Il-pożoloġija u l-mod ta' kif jingħata huma l-istess bħal daww tal-adulti ta' bejn 18 u 64 sena.

CAPS: Id-*data* f'pazjenti anzjani hija limitata. L-ebda aġġustament fid-doża ma huwa mistenni li jkun meħtieġ.

IL-marda ta' Still: Id-*data* f'pazjenti anzjani hija limitata. L-ebda aġġustament fid-doża ma huwa mistenni li jkun meħtieġ.

### Popolazzjoni pedjatrika (< 18-il sena)

M'hemm l-ebda *data* disponibbli fi tfal ta' età inqas minn 8 xhur.

RA: L-effikaċja ta' Kineret fit-tfal b'RA (JIA) minn età ta' o sa 18-il sena ma ġietx determinata.

COVID-19: L-effikaċja ta' Kineret fit-tfal bil-COVID-19 minn età ta' o sa 18-il sena ma ġietx determinata.



CAPS: Il-pożoloġġja u l-ghoti fit-tfal u t-trabi ta' aktar minn 8 xhur b'piz tal-ġisem ta' aktar minn 10 kg huma l-istess bħal għal pazjenti adulti b'CAPS, abbażi tal-piz tal-ġisem.

FMF: Tfal li jiżnu inqas minn 50 kg huma ddożati skont il-piz tal-ġisem b'doża rakkomandata ta' 1-2 mg/kg/jum, pazjenti li jiżnu 50 kg jew aktar huma ddożati b'100 mg/jum. Fi tfal b'rispons inadegwat, id-doża tista' tiżdied sa 4 mg/kg/jum.

Id-*data* tal-effikaċja ta' Kineret fi tfal b'età inqas minn sentejn b'FMF hija limitata.

Il-marda ta' Still: Tfal li jiżnu inqas minn 50 kg huma ddożati skont il-piz tal-ġisem b'doża tal-bidu ta' 1-2 mg/kg/jum, pazjenti li jiżnu 50 kg jew aktar huma ddożati b'100 mg/jum. Fi tfal b'rispons inadegwat, id-doża tista' tiżdied sa 4 mg/kg/jum.

#### Indeboliment tal-fwied

Ma huwa meħtieġ l-ebda tibdil fid-doża għal pazjenti b'indeboliment epatiku moderat (Child-Pugh Klassi B). Kineret għandu jintuża b'kawtela fuq pazjenti b'indeboliment epatiku sever.

#### Indeboliment tal-kliwi

Ma huwa meħtieġ l-ebda tibdil fid-doża għall-pazjenti b'indeboliment ħafif tal-kliwi ( $CL_{cr}$  60 sa 89 mL/min). Kineret għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliwi ( $CL_{cr}$  30 sa 59 mL/min). F'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliwi ( $CL_{cr}$  < 30 mL/min) jew marda talkliwi fl-aħħar stadju, inkluzi dawk fuq dijaliżi, għandu jiġi kkunsidrat għoti tad-doża preskritta ta' Kineret ġurnata iva u oħra le.

#### Metodu ta' kif għandu jingħata

Kineret jingħata permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda.

Kineret jiġi lest għall-użu f'siringa gradwata mimlija għal-lest. Is-siringa gradwata mimlija għal-lest tippermetti dozi bejn 20 u 100 mg. Peress li d-doża minima hija ta' 20 mg, is-siringa mhijiex xierqa għal pazjenti pedjatriċi b'piz tal-ġisem ta' anqas minn 10 kg. Is-siringa mimlija għal-lest m'għandhiex tithawwad. L-istruzzjonijiet għall-użu u l-immaniġġjar qegħdin f'sezzjoni 6.6.

Hu rakkomandat li jinbidel il-post tal-injezzjoni sabiex tiġi evitata l-iskumdità fil-post tal-injezzjoni. It-tkessiħ tas-sit tal-injezzjoni, it-tiħin tal-likwidu tal-injezzjoni sakemm jilhaq it-temperatura tal-kamra, l-użu ta' pakketti keshin (qabel u wara l-injezzjoni), u l-użu ta' glukokortikoidi u antistamini topiċi wara l-injezzjoni jistgħu jtaffu s-sinjali u s-sintomi ta' reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni.

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1 jew għall-proteini ġejjin minn *E. coli*. Trattament b'Kineret m'għandhiex tinbeda f'pazjenti b'newtopenija ( $ANC < 1.5 \times 10^9/L$ ) (ara sezzjoni 4.4).

### **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

#### Traċċabilità

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati.

#### Reazzjonijiet allergiċi

Reazzjonijiet allergiċi, li jinkludu reazzjonijiet anafilattiċi u anġjoedema kienu rrappurtati b'mod mhux komuni. Il-maġġoranza ta' dawn ir-reazzjonijiet kienu raxx makulari bl-infafet jew raxx ta' urtikarja.

Jekk jkun hemm reazzjoni allergika qawwija, l-ghoti ta' Kineret għandu jitwaqqaf u jinbeda t-trattament xieraq.

#### Avvenimenti epatiċi

Fi studji kliniċi kienu osservati żidiet temporanji fl-enzimi tal-fwied. Dawn iż-żidiet ma kinux assoċjati ma' sinjali jew sintomi ta' ħsara epatoċellulari, ħlif għal pazjent wiehed b'SJIA li żviluppa epatite serja b'konnessjoni ma' infezzjoni ta' *cytomegalovirus*.

Matul l-użu wara t-tqegħid fis-suq kienu rrappurtati avvenimenti epatiċi, li ma jaffettwawx il-funzjoni tal-fwied. Il-maġġoranza tal-pazjenti kienu ttrattati għall-marda ta' Still jew kellhom fatturi ta' predispożizzjoni, eż. storja ta' zieda fit-transaminażi. Barra dan, f'pazjenti bil-marda ta' Still matul trattament b'Kineret, kienu rrappurtati każijiet ta' epatite mhux infettiva, inkluzi avvenimenti ta' kultant ta' insuffiċjenza akuta tal-fwied.

Avvenimenti epatiċi f'pazjenti bil-marda ta' Still fil-biċċa l-kbira jseħħu matul l-ewwel xahar ta' trattament b'Kineret. Matul l-ewwel xahar għandu jiġi kkunsidrat ittestjar ta' rutina tal-enzimi tal-fwied, speċjalment jekk il-pazjent ikollu fatturi li jippreddisponu jew jiżviluppa sintomi li jindikaw disfunzjoni tal-fwied.

L-effikaċja u s-sigurtà ta' Kineret fuq pazjenti b'AST/ALT  $\geq 1.5 \times$  tal-ogħla livell tan-normal ma ġewx evalwati.

#### Infezzjonijiet serji

Kineret kien assoċjat ma' incidenza akbar ta' infezzjonijiet serji (1.8%) kontra placebo (0.7%) f'pazjenti b'RA. F'numru żgħir ta' pazjenti bl-ażżma, l-incidenza ta' infezzjonijiet serji kienet ogħla f'pazjenti ttrattati b'Kineret (4.5%) meta mqabbla ma' pazjenti li rċewew placebo (0%), dawn l-infezzjonijiet kienu prinċipalment relatati mal-passaġġ respiratorju.

Is-sigurtà u l-effikaċja tat-trattament b'Kineret f'pazjenti b'infezzjonijiet kroniċi għadhom ma ġewx evalwati.

Trattament b'Kineret m'għandhiex tinbeda fuq pazjenti b'infezzjonijiet attivi. Trattament b'Kineret għandha titwaqqaf f'pazjenti b'RA jekk tiżviluppa infezzjoni serja. F'pazjenti b'CAPS jew FMF li qed jirċievu trattament b'Kineret, hemm riskju ta' rikaduti tal-marda meta t-trattament b'Kineret jitwaqqaf. B'monitoraġġ b'attenzjoni, it-trattament ta' Kineret jista' jtkompla wkoll matul infezzjoni serja. It-trattament b'Kineret għall-COVID-19 jista' jtkompla minkejja infezzjonijiet (sekondarji).

It-tobba għandhom joqogħdu attenti meta jagħtu Kineret lill-pazjenti b'passat ta' infezzjonijiet rikorrenti jew b'kundizzjonijiet li jistgħu jippreddisponuhom għall-infezzjonijiet.

Is-sigurtà ta' Kineret f'individwi b'tuberkulosi latenti mhijiex magħrufa. Kien hemm rapporti ta' tuberkulosi f'pazjenti li kienu qed jirċievu diversi korsijiet ta' trattament bijoloġiċi kontra l-infiammazjoni. Il-pazjenti għandhom jiġu eżaminati għal tuberkulozi latenti qabel ma jinbeda Kineret. Il-linji gwida mediċi disponibbli għandhom jiġu kkunsidrati wkoll. Terapiji anti-rewmatiċi oħra kienu assoċjati ma' riattivazzjoni tal-epatite B. Għalhekk, l-iskrining għall-epatite virali għandu jsir skont il-linji gwida ppubblikati wkoll qabel ma jinbeda t-trattament b'Kineret.

#### Indeboliment tal-kliwi

Kineret jiġi eliminat permezz ta' filtrazzjoni mill-glomeruli u metabolizmu tubulari sussegwenti. Konsegwentement it-tneħħija mill-plażma ta' Kineret tonqos bi tnaqqis fil-funzjoni tal-kliwi.

Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment ħafif tal-kliwi ( $CL_{cr}$  60 sa 89 mL/min). Kineret għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliwi ( $CL_{cr}$  30 sa 59 mL/min). F'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliwi ( $CL_{cr}$  < 30 mL/min) jew marda tal-kliwi fl-aħħar stadju, inkluzi dawk fuq dijaliżi, għandu jiġi kkunsidrat għoti tad-doża preskritta ta' Kineret ġurnata iva u oħra le.

#### Newtopenija

Kineret kien komunement assoċjat ma' newtopenija ( $ANC < 1.5 \times 10^9/L$ ) fi studji kkontrollati bi placebo f'RA u każijiet ta' newtopenija ġew osservati f'pazjenti bil-COVID-19, b'CAPS u l-marda ta' Still. Għal aktar informazzjoni dwar in-newtopenija ara sezzjoni 4.3 u 4.8.

It-trattament b'Kineret m'għandux jinbeda f'pazjenti b'newtopenija ( $ANC < 1.5 \times 10^9/L$ ). Hu rakkomandat li l-għadd tan-newtrofli jiġi evalwat qabel ma jinbeda t-trattament b'Kineret, u waqt li qed jingħata Kineret, kull xahar għall-ewwel 6 xhur ta' trattament u wara dan kull tliet xhur. F'pazjenti li taqbadhom newtopenija ( $ANC < 1.5 \times 10^9/L$ ), l-ANC għandu jiġi mmonitorjat mill-qrib u t-trattament b'Kineret għandu jitwaqqaf. Is-sigurtà u effikaċja ta' Kineret f'pazjenti b'newtopenija ma ġewx determinati s'issa.

#### Avvenimenti pulmonari

Waqt l-użu ta' wara t-tqegħid fis-suq kienu rrappurtati avvenimenti ta' mard tal-interstizju tal-pulmun, proteinozi alveolari pulmonari u pressjoni pulmonari għolja, il-biċċa l-kbira f'pazjenti pedjatriċi bil-marda ta' Still ittrattati b'inibituri ta' IL-6 u IL-1, inkluz Kineret. Pazjenti bi trisomija 21 jidhru li huma rappreżentati żżejjed. Fi studji kliniċi sponsorjati mill-kumpanija dwar il-marda ta' Still ma ġie rrappurtat l-ebda avveniment qabel dawn. Fi studju mhux intervenzjonali fit-tul dwar is-sigurtà fuq 306 pazjenti pedjatriċi bil-marda ta' Still pazjent wiehed kellu avveniment pulmonari serju, marda tal-interstizju tal-pulmun mhux speċifikata. Fl-istudju ma kien hemm l-ebda pazjent bi proteinozi alveolari pulmonari

jew bi pressjoni pulmonari għolja. Relazzjoni kawżali bejn Kineret u avvenimenti pulmonari ma għietx stabbilita.

#### Reazzjoni għall-medicina b'esinoflija u sintomi sistemici (*Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms - DRESS*)

Reazzjoni għall-medicina b'esinoflija u b'sintomi sistemici (DRESS) rarament għet irrappurtata f'pazjenti trattati b'Kineret, b'mod predominanti f'pazjenti b'artrite idjopatika għuvenili sistemika (*systemic Juvenile Idiopathic Arthritis - SJIA*). Pazjenti bi DRESS jista' jkollhom bżonn rikoveru l-isptar, minħabba li din il-kundizzjoni tista' tkun fatali. Jekk ikun hemm sinjali u sintomi ta' DRESS u ma tkunx tista' tiġi stabbilita etjologija alternattiva, Kineret għandu jitwaqqaf u għandha jiġi kkunsidrat trattament differenti

#### Immunosoppressjoni

L-impatt ta' trattament b'Kineret fuq tumuri malinni diġà eżistenti għadu ma ġiex studjat. Għalhekk mhux rakkomandat l-użu ta' Kineret f'pazjenti li diġà għandhom tumor malinni.

#### Tumuri malinni

Pazjenti b'RA jista' jkollhom riskju oġhla (medja ta' darbtejn sa 3 darbjet aktar) li jiżviluppaw limfoma. Fi studji klinici, filwaqt li pazjenti ttrattati b'Kineret kellhom incidenza oġhla ta' limfoma mir-rata mistennija fil-popolazzjoni ġenerali, din ir-rata hi konsistenti mar-rati rrapportati b'mod ġenerali għal pazjenti b'RA.

Fi studji klinici, ir-rata mhux analizzata tal-incidenza ta' tumuri malinni kienet l-istess għall-pazjenti ttrattati b'Kineret u għall-pazjenti li ngħataw il-plaċebo u ma kienitx differenti minn dik fil-popolazzjoni ġenerali. Barra dan, l-incidenza globali ta' tumuri malinni ma żdidietx tul it-3 snin ta' espożizzjoni tal-pazjenti għal Kineret.

#### Tilqim

Fi studju kliniku kkontrollat bil-plaċebo (n = 126), ma għet innotata l-ebda differenza fir-rispons tal-antikorpi kontra t-tetnu bejn il-grupp ittrattat b'Kineret u l-grupp li ngħata l-plaċebo meta ngħatat tilqima tat-toxoid tat-tetnu u differite fl-istess ħin ma' Kineret. M'hemm l-ebda tagħrif dwar l-effetti ta' tilqim b'antigeni inattivi oħra, jew tilqim tal-COVID-19, f'pazjenti li jkun qed jircievu Kineret.

M'hemm l-ebda tagħrif dwar l-effetti ta' tilqim ħaj jew dwar it-tixrid sekondarju ta' l-infezzjoni minn tilqim ħaj f'pazjenti li jkun qed jircievu Kineret. Għalhekk, tilqim ħaj m'għandux jingħata flimkien ma' Kineret.

#### Persuni akbar fl-età (≥ 65 sena)

Total ta' 752 pazjent b'RA li kellhom 65 sena, fosthom 163 pazjent li kellhom ≥ 75 sena, u 173 pazjent bil-COVID-19 b'età ta' ≥ 65 sena ġew studjati waqt studji klinici. Ma ġew osservati l-ebda differenzi globali fis-sigurtà jew l-effikaċja bejn dawn il-pazjenti u pazjenti iżgħar. L-esperjenza fit-trattament ta' pazjenti anzjani b'CAPS, FMF u l-marda ta' Still hija limitata. Minħabba li ġeneralment ikun hemm incidenza oġhla ta' infezzjonijiet fil-popolazzjon anzjana, it-trattament ta' pazjenti anzjani trid issir b'attenzjoni.

#### Trattament b'Kineret u antagonist ta' TNF-α fl-istess ħin

L-ghoti ta' Kineret u etanercept flimkien ġie assoċjat ma' zieda fir-riskju ta' infezzjonijiet serji u newtopenija meta mqabbel mal-ghoti ta' etanercept waħdu f'pazjenti b'RA. Din it-taħlita ta' kuri ma wrietx zieda fil-benefiċċju kliniku.

L-ghoti ta' Kineret u etanercept flimkien jew flimkien ma' antagonisti oħrajn ta' TNF-α, mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.5)

#### Pazjenti bil-COVID-19

L-effett tat-trattament b'Kineret ma ġiex stabbilit f'pazjenti bil-COVID-19 b'suPAR ta' < 6 ng/ml.

It-trattament b'Kineret m'għandux jinbedaf f'pazjenti li jefteigħu ventilazzjoni mekkanika mhux invażiva jew invażiva, jew ossiġenazzjoni ekstrakorporali b'membrana (ECMO, *extracorporeal membrane oxygenation*) peress li l-effikaċja ma għietx stabbilita f'dawn il-popolazzjonijiet ta' pazjenti.

#### Kontenut ta' sodium

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża ta' 100 mg, jiġifieri essenzjalment 'f'ieles mis-sodium'.

#### **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

L-interazzjonijiet bejn Kineret u prodotti mediċinali oħra ma ġewx investigati fi studji formali. Fi studji klinici, ma ġewx osservati interazzjonijiet bejn Kineret u prodotti mediċinali oħra (inkluż prodotti mediċinali kontra l-infjammazzjoni li mhumiex steroidi, glukokortikoidi, u DMARDs).

#### Trattament b'Kineret u antagonist ta' TNF-α fl-istess ħin

Fi studju kliniku f'pazjenti b'RA li kienu diġà qed jieħdu methotrexate, ġie osservat li pazjenti li irċevew Kineret u etanercept kellhom rata oġhla ta' infezzjonijiet serji (7%) u newtopenija minn dawk il-pazjenti li ngħataw etanercept waħdu, u rata oġhla milli ġie osservat fi studji oħra ta' qabel fejn intuża Kineret waħdu. It-trattament b'Kineret u etanercept flimkien ma wrietx zieda fil-benefiċċju kliniku.

L-ghoti ta' Kineret u etanercept flimkien jew flimkien ma' antagonisti oħrajn ta' TNF-α, mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).

#### Substrati taċ-citokromju P450

Il-formazzjoni ta' enzimi CYP450 hija mrażżna minn zieda fil-livelli ta' citokini (eż., IL-1) matul infjammazzjoni kronika. Għalhekk, jista' jkun mistenni li għal antagonista tar-riċettur IL-1, bħal anakinra, il-formazzjoni ta' enzimi CYP450 tista' tiġi normalizzata waqt it-trattament. Dan ikun klinikament rilevanti għal substrati ta' CYP450 li għandhom indiċi terapewtiku dejjaq (eż. warfarin u phenytoin). Mal-bidu jew mat-tmiem tat-trattament b'Kineret f'pazjenti fuq dawn it-tipi ta' prodotti mediċinali, jista' jkun rilevanti li wieħed jikkunsidra monitoraġġ terapewtiku tal-effett jew il-koncentrazzjoni ta' dawn il-prodotti u d-doża individwali tal-prodott mediċinali jista' jkollha bżonn tiġi aġġustata.

Għal tagħrif dwar it-tilqim ara sezzjoni 4.4.

#### **4.6 Fertilità, tqala u treddiġh**

##### Tqala

Hemm *data* limitata dwar l-użu ta' anakinra f'nisa tqal. Studji f'annimali ma jurux effetti ħżiena diretti jew indiretti fir-rigward ta' effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Bħala miżura ta' prekawzjoni, huwa preferibbli li jiġi evitat l-użu ta' anakinra waqt it-tqala u f'nisa li jistgħu joħroġu tqal li ma jkunux qed jużaw kontraċezzjoni.

##### Treddiġh

Mhux magħruf jekk anakinra/metaboliti jiġux eliminati mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Ir-riskju għat-trabi tat-twelid mhux eskluż. It-treddiġh għandu jieqaf waqt it-trattament b' Kineret.

#### **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

Mhux rilevanti.

#### **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

##### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Fl-istudji kkontrollati bi plaċebo fuq pazjenti b'RA, l-aktar reazzjonijiet avversi rrapportata ta' spiss b'Kineret kienu reazzjonijiet fil-post tal-injezzjoni (ISRs), li kienu minn ħfief sa moderati fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti. L-aktar raġuni komuni għal waqfien mill-istudju ta' pazjenti b'RA ttrattat b'Kineret kienet minħabba reazzjoni fil-post tal-injezzjoni. L-incidenza ta' reazzjonijiet avversi serji fi studju RA fil-pazjenti bid-doża rakkomandata ta' Kineret (100 mg/kuljum) kienet komparabbli ma' dawk bil-plaċebo (7.1% imqabbel ma' 6.5% tal-grupp tal-plaċebo). L-incidenza ta' infezzjonijiet serji kienet oġhla f'pazjenti ttrattati b'Kineret meta mqabbel ma' pazjenti li ngħataw il-plaċebo (1.8% vs. 0.7%). Tnaqqis fin-newtrofli seħħ aktar spiss f'pazjenti li rċevew Kineret milli f'dawk bil-plaċebo.

Id-*data* dwar reazzjonijiet avversi f'pazjenti bil-COVID-19 hija bbażata fuq studju *randomised* ikkontrollat bil-plaċebo ta' 405 pazjenti ttrattati b'Kineret b'pnewmonja kkawżata mill-COVID-19 (studju SAVE-MORE). L-incidenza ta' reazzjonijiet avversi serji fil-grupp ta' trattament b'anakinra kienet komparabbli mal-grupp tal-plaċebo. Newtopenija, riżultat tat-test tal-funzjoni tal-fwied elevat, raxx u reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni kienu rrapportati b'mod aktar frekwenti f'pazjenti li kienu qed jircievu Kineret meta mqabbel mal-plaċebo. Il-profil tas-sigurtà globali f'pazjenti bil-COVID-19 ittrattati b'Kineret huwa simili għal dak f'pazjenti b'RA ttrattati b'Kineret. *Data* dwar reazzjonijiet avversi f'pazjenti b'CAPS hija

bbażata fuq studju b'tikketta mikxufa ta' 43 pazjent b'NOMID/CINCA li rċewew trattament b'Kineret sa massimu ta' 5 snin, b'espożizzjoni totali ta' Kineret ta' 159.8 snin ta' pazjenti. Matul l-istudju fuq 5 snin, 14-il pazjent (32.6%) irrapportaw 24 każ serju. Hdx-il avvenimenti serju f'4 (9.3%) pazjenti kienu meqjusa relatati ma' Kineret. L-ebda pazjent ma rtira mit-trattament b'Kineret minħabba reazzjonijiet avversi.

Data ta' avvenimenti avversi f'pazjenti bil-marda ta' Still hija bbażata fuq studju kkontrollat bil-plaċebo parzjalment *open-label* u parzjalment blinded, ta' 15-il pazjent b'SJIA, ittrattati sa 1.5 snin u studju *randomised, double blind*, ikkontrollat bi plaċebo ta' 12-il pazjent adult u pedjatriku bil-marda ta' Still (6 Kineret u 6 plaċebo) ittrattati għal 12-il ġimgħa u segwiti għal 4 ġimgħat addizzjonali. Barra dan, studju mhux interventzjonali fit-tul dwar is-sigurtà fuq 306 pazjenti pedjatriki bil-marda ta' Still, rapporti ta' avvenimenti avversi wara t-tqegħid fis-suq u studji ppubblikati jikkostitwixxu data ta' appoġġ.

Data ta' avvenimenti avversi f'pazjenti b'FMF hija bbażata fuq rapporti ta' avvenimenti avversi wara t-tqegħid fis-suq u studji ppubblikati. Ma hemm l-ebda indikazzjoni minn dawn l-istudji jew minn rapporti ta' reazzjonijiet avversi wara t-tqegħid fis-suq li l-profil ta' sigurtà globali f'pazjenti b'CAPS, FMF jew bil-marda ta' Still huwa differenti minn dak f'pazjenti b'RA, bl-eċċezzjoni tal-osservazzjoni ta' wara t-tqegħid fis-suq ta' frekwenza oġġha ta' avvenimenti epatiċi rrapportati f'pazjenti bil-Marda ta' Still. Għalhekk it-tabella ta' reazzjonijiet avversi hawn taħt tapplika għal trattament b'Kineret ta' RA, CAPS, FMF u l-marda ta' Still. Matul it-trattament fit-tul ta' RA, CAPS, u l-marda ta' Still il-profil tas-sigurtà baqa' ma nbidilx maż-żmien.

#### Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati skont il-klassi tal-organi tas-sistema MedDRA u l-kategorija ta' frekwenza. Il-kategoriji ta' frekwenza huma definiti skond il-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna ( $\geq 1/10$ ); komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ); mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ); rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ ); rari ħafna ( $< 1/10,000$ ); mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma mniżżla skond is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitmizżlu l-ewwel.

Sistema tal-Organi MedDRA	Frekwenza	Effett Mhux Mixtieq
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Komuni ( $\geq 1/100$ sa $< 1/10$ )	Infezzjonijiet serji
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Komuni ( $\geq 1/100$ sa $< 1/10$ )	Newtropsenja Tromboċitopenja
Disturbi fis-sistema immuni	Mhux komuni ( $\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$ )	Reazzjonijiet allergiċi, li jinkludu reazzjonijiet anafilattiċi, anġjoedema, urtikarja u ħakk.
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni ħafna ( $\geq 1/10$ )	Uġiġħ ta' ras
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Mhux komuni ( $\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$ )	Żieda fl-enzimi epatiċi
	Mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid- <i>data</i> disponibbli)	Epatite mhux infettiva
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni ħafna ( $\geq 1/10$ )	Reazzjoni fil-post tal-injezzjoni
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Mhux komuni ( $\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$ )	Raxx

Sistema tal-Organi MedDRA	Frekwenza	Effett Mhux Mixtieq
Investigazzjonijiet	Komuni ħafna ( $\geq 1/10$ )	Żieda fil-kolesterol fid-demem

#### Infezzjonijiet serji

L-incidenza ta' infezzjonijiet serji fl-istudji fuq RA li saru bid-doża rakkomandata (100 mg/kuljum) kienet ta' 1.8% f'pazjenti ttrattati b'Kineret u ta' 0.7% f'pazjenti li ngħataw il-plaċebo. F'osservazzjonijiet tul perjodu sa 3 snin, ir-rata ta' infezzjonijiet serji baqgħet stabbli tul iż-żmien. L-infezzjonijiet osservati kienu kkwazati primarjament minn avvenimenti batterjali bħal ċellulite, pnemonja, u infezzjonijiet fl-għadam u fil-ġogi. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti komplew bil-prodott mediċinali tal-istudju wara li l-infezzjoni fieqet.

Fl-istudju kliniku dwar il-COVID-19, infezzjonijiet sekondarji serji kienu komuni, madankollu kienu osservati b'mod inqas frekwenti f'pazjenti ttrattati b'Kineret meta mqabbla ma' pazjenti ttrattati bi plaċebo.

Fi studju b'43 pazjent b'CAPS segwiti sa 5 snin, il-frekwenza ta' infezzjonijiet serji kienet ta' 0.1/sena, bl-aktar komuni kienu l-pnemonja u l-gastroenterite. Kineret twaqqaf temporanjament f'pazjent wiehed, il-pazjenti l-oħra kollha komplew it-trattament b'Kineret matul l-infezzjonijiet.

Fi studju bi 15-il pazjent b'SJIA segwiti sa 1.5 snin, pazjent wiehed żviluppa epatite serja b'konnessjoni ma' infezzjoni b'*cytomegalovirus*. Fi studju bi 11-il pazjent bil-marda ta' Still (SJIA u AOSD) *randomised* għal Kineret (6 pazjenti) jew Plaċebo (5 pazjenti) u segwiti għal 16-il ġimgħa, ma ġew irrapportati l-ebda infezzjonijiet serji. Fi studju mhux interventzjonali fit-tul dwar is-sigurtà ta' Kineret fuq 306 pazjenti pedjatriki bil-marda ta' Still segwiti għal sa aktar minn 9 snin (it-tul medju ta' kors ta' trattament b'Kineret kien ta' 17.0-il xahar (devjazzjoni standard 21.1) u t-tul medjan kien ta' 8.9 xhur), ġew irrapportati infezzjonijiet serji fi 13-il pazjent. M'hemmx indikazzjonijiet minn rapporti ta' avvenimenti avversi wara t-tqegħid fis-suq u minn studji ppubblikati li t-tipi u s-severità ta' infezzjonijiet f'pazjenti b'FMF ivarjaw minn dawk f'pazjenti b'RA, CAPS jew bil-marda ta' Still.

Fi studji kliniċi u waqt użu wara t-tqegħid fis-suq, ġew osservati każijiet rari ta' infezzjonijiet opportunistiċi u dawn kienu jinkludu patoġeni fungali, mikobatterji, batterji u virali. Infezzjonijiet ġew osservati fis-sistemi tal-organi kollha u ġew rrapportati f'pazjenti li rċewew Kineret waħdu jew flimkien ma' aġenti immunosuppressivi.

#### Newtropsenja

Fi studji fuq RA kkontrollati bil-plaċebo, it-trattament b'Kineret kienet assoċjata ma' tnaqqis żgħir fil-valuri medji tal-għadd totali taċ-ċelluli bojod u tal-għadd assolut tan-newtrofili (ANC). Newtropsenja (ANC  $< 1.5 \times 10^9/L$ ) kienet irrapportata f'2.4% tal-pazjenti li rċewew Kineret meta mqabbel ma' 0.4% tal-pazjenti li ngħataw plaċebo. L-ebda wiehed minn dawn il-pazjenti ma kellu infezzjonijiet serji assoċjati man-newtropsenja.

Fl-istudju kliniku dwar il-COVID-19, avvenimenti ta' newtropsenja kienu rrapportati fi 3.0% tal-pazjenti ttrattati b'Kineret u f'0.5% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu plaċebo. L-avvenimenti avversi kollha ta' newtropsenja kienu ta' severità ħafifa jew moderata.

Fi studju bi 43 pazjent b'CAPS segwiti sa 5 snin, in-newtropsenja kienet irrapportata f'2 pazjenti. Iż-żewġ episodji ta' newtropsenja irriżolvew maż-żmien b'trattament kontinwu b'Kineret.

Fi studju bi 15-il pazjent b'SJIA segwiti sa 1.5 snin, kien irrapportat avveniment wiehed ta' newtropsenja temporanja. Fi studju bi 11-il pazjent bil-marda ta' Still (SJIA u AOSD) *randomised* għal Kineret (6 pazjenti) jew Plaċebo (5 pazjenti) u segwiti għal 16-il ġimgħa, ma ġiet irrapportata l-ebda newtropsenja. Fi studju mhux interventzjonali fit-tul dwar is-sigurtà fuq 306 pazjenti pedjatriki bil-marda ta' Still segwiti għal sa aktar minn 9 snin (it-tul medju ta' kors ta' trattament b'Kineret kien ta' 17.0-il xahar (devjazzjoni standard 21.1) u t-tul medjan kien ta' 8.9 xhur), ġew irrapportati 5 avvenimenti ta' newtropsenja inkluż avveniment wiehed ta' newtropsenja bid-deni.

#### Tromboċitopenja

Fi studji kliniċi f'pazjenti RA, tromboċitopenja ġiet irrapportata f'1.9% tal-pazjenti ttrattati meta mqabbel ma' 0.3% fil-grupp ta' plaċebo. It-tromboċitopenji kienu ħfief, jiġifieri l-għadd ta' plejtlits kienu ta'  $> 75 \times 10^9/L$ . Ġiet osservata wkoll tromboċitopenja f'pazjenti CAPS. Matul l-użu ta' wara t-tqegħid fis-suq ta' Kineret, ġiet irrapportata tromboċitopenja, inkluż



rapporti ta' kazijiet okkażjonali li jindikaw tromboċitopenja severa (jiġifieri għadd ta' plejtlits ta'  $< 10 \times 10^9/L$ ).

#### Reazzjonijiet allergiċi

Reazzjonijiet allergiċi, li jinkludu reazzjonijiet anafilattiċi, angioedema, urtikarja, raxx, u ħakk, kienu rrapportati b'mod mhux komuni b'Kineret. Il-maġġoranza ta' dawn ir-reazzjonijiet kienu raxx makulopapulari jew b'urtikarja.

Fi studju bi 43 pazjent b'CAPS segwiti sa 5 snin, l-ebda avveniment allergiċu ma kien serju u l-ebda avveniment ma kien jeftieġ li t-trattament b'Kineret jitwaqqaf.

Fi studju bi 15-il pazjent b'SJIA segwiti sa 1.5 snin, l-ebda avveniment allergiċu ma kien serju u l-ebda avveniment ma kien jeftieġ il-waqfien ta' Kineret. Fi studju bi 11-il pazjent bil-marda ta' Still (SJIA u AOSD) *randomised* għal Kineret (6 pazjenti) jew Placebo (5 pazjenti) u segwiti għal 16-il ġimgħa, ma għet irrapportata l-ebda reazzjoni allergiċa.

Fi studju bi 12-il pazjent b'FMF ittrattati għal 4 xhur b'Kineret fi studju *randomised* ikkontrollat u ppubblikat ma kien irrapportat l-ebda avveniment allergiċu bħala serju u l-ebda avveniment ma kien jeftieġ it-twaqqif ta' Kineret.

Fl-istudju kliniku dwar il-COVID-19, l-ebda reazzjoni allergiċa ma kienet ikkunsidrata bħala relatata ma' Kineret.

#### Immunogeniċità

Fi studji kliniċi f'RA, sa 3% tal-pazjenti adulti rriżultaw seropożittivi mill-anqas darba waqt l-istudju għall-antikorpi kontra anakinra li jinnewtralizzaw. Il-preżenza ta' antikorpi kienet ġeneralment temporanja u ma kienitx assoċjata ma' reazzjonijiet avversi kliniċi jew fi tnaqqis tal-effikaċja. Barra minn hekk, fi studju kliniku, 6% minn 86 pazjenti pedjatriċi b'JIA, bl-ebda wieħed mill-15-il pazjent b'sottotip ta' SJIA, irriżultaw seropożittivi għal minn tal-inqas darba waqt l-istudju għall-antikorpi kontra anakinra li jinnewtralizzaw. Fi studju kliniku b'6 pazjenti *randomised* għal anakinra għal 12-il ġimgħa għall-marda ta' Still (SJIA u AOSD), il-pazjenti kollha żviluppaw ADAS iżda hadd mill-pazjenti ma gie ttestjat seropożittiv għal antikorpi newtralizzanti kontra anakinra. Il-maġġoranza tal-pazjenti b'CAPS fl-istudju 03-AR-0298 żviluppaw antikorpi kontra l-medicina anakinra. Dan ma kienx assoċjat ma' xi effetti klinikament sinifikanti fuq il-farmakokinetika, l-effikaċja, jew is-sigurtà.

#### Avvenimenti epatiċi

Fi studji kliniċi kienu osservati żidiet temporanji fl-enzimi tal-fwied. Dawn iż-żidiet ma kinux assoċjati ma' sinjali jew sintomi ta' ħsara epatoċellulari, ħlif għal pazjent wieħed b'SJIA li żviluppa epatite serja b'konnessjoni ma' infezzjoni ta' *cytomegalovirus*.

Matul l-użu wara t-tqegħid fis-suq waslu rapporti iżolati ta' kazijiet li jindikaw epatite mhux infettiva. Avvenimenti epatiċi waqt l-użu wara t-tqegħid fis-suq kienu prinċipalment irrapportata f'pazjenti li kienu ttrattati għall-marda ta' Still u f'pazjenti b'fatturi ta' predispożizzjoni, eż. storja ta' zieda fit-transaminażi qabel il-bidu tat-trattament b'Kineret.

#### Reazzjonijiet fil-post tal-injezzjoni

ISRs tipikament jidhru fl-ewwel ġimgħtejn ta' terapija u jisparixxu fi żmien 4-6 ġimgħat. L-iżvilupp ta' ISRs f'pazjenti li qatt qabel ma kellhom ISRs seħħ b'mod mhux komuni wara l-ewwel xahar ta' terapija.

F'pazjenti b'RA, l-aktar reazzjonijiet avversi komuni li kellhom x'jaqsmu ma' trattament b'Kineret, li ġew rrapportati konsistentement, kienu reazzjonijiet fil-post tal-injezzjoni. Il-biċċa l-kbira (95%) ta' dawn ir-reazzjonijiet fil-post tal-injezzjoni kienu minn ħfief sa moderati. Dawn kienu tipikament ikkaratterizzati minn waħda jew aktar minn dawn li ġejjin: ħmura fil-gilda, ekkimożi, infammazzjoni u wġiġh. B'doża ta' 100 mg/kuljum, 71% tal-pazjenti b'RA żviluppaw reazzjoni fil-post tal-injezzjoni meta mqabbel ma' 28% tal-pazjenti li ngħataw il-placebo.

Fi studju bi 43 pazjent b'CAPS li kienu segwiti sa 5 snin ma kien hemm l-ebda pazjent li b'mod permanenti jew temporanju waqqaf it-trattament b'Kineret minhabba reazzjonijiet fil-post tal-injezzjoni.

Fi studju bi 15-il pazjent b'SJIA segwiti sa 1.5 snin, l-aktar reazzjonijiet avversi marbuta mat-trattament komuni u rrapportati b'mod konsistenti assoċjati ma' trattament b'Kineret kienu ISRs. Wieħed mill-15-il pazjent waqaf minhabba ISRs. Fi studju kkontrollat bil-placebo bi 11-il pazjent bil-marda ta' Still (SJIA u AOSD) *randomised* għal Kineret (6 pazjenti) jew Placebo (5 pazjenti) għal 12-il ġimgħa, ISRs seħħew fiż-żewġ gruppi ta'

trattament, li kollha kienu ħfief fis-severità. L-ebda pazjent ma waqqaf it-trattament minhabba ISRs. Fi studju mhux intervenzjonali fit-tul dwar is-sigurtà fuq 306 pazjenti pedjatriċi bil-marda ta' Still segwiti għal sa aktar minn 9 snin (it-tul medju ta' kors ta' trattament b'Kineret kien ta' 17.0-il xahar (devjazzjoni standard 21.1) u t-tul medjan kien ta' 8.9 xhur), ISRs ta' intensità moderata jew severa kellhom rata ta' incidenza ta' 1.6 għal kull 100 sena ta' pazjent.

F'pazjenti b'FMF it-tipi u l-frekwenzi ta' ISRs huma simili għal daww osservati f'RA u SJIA. It-twaqqif minhabba ISRs seħħ ukoll f'pazjenti b'FMF.

F'pazjenti bil-COVID-19 ittrattati b'Kineret, reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni kienu rrapportati bi frekwenza baxxa.

#### Żieda fil-kolesterol fid-demm

Fi studji kliniċi ta' RA, 775 pazjent ittrattati b'dozi ta' kuljum ta' Kineret ta' 30 mg, 75 mg, 150 mg, 1 mg/kg jew 2 mg/kg, kien hemm zieda ta' 2.4% sa 5.3% fil-livelli totali tal-kolesterol, ġimgħtejn wara l-bidu tat-trattament b'Kineret, mingħajr relazzjoni bejn id-doża u r-rispons. Xejra simili kienet osservata wara 24 ġimgħa ta' trattament b'Kineret. It-trattament bi placebo (n=213) irriżultat f'naqqis ta' madwar 2.2% fil-livelli totali tal-kolesterol fil-ġimgħa 2 u 2.3% fil-ġimgħa 24. L-ebda *data* mhija disponibbli dwar l-kolesterol LDL jew HDL.

#### Popolazzjoni pedjatrika

Kineret gie studjat f'36 pazjent b'CAPS, 21 pazjent b'SJIA u 71 pazjent b'forom oħra ta' JIA, minn età ta' 8 xhur sa <18-il sena, sa 5 snin. Bl-eċċezzjoni ta' infezzjonijiet u sintomi relatati li kienu rrapportati aktar ta' spiss f'pazjenti <sentejn, il-profil tas-sigurtà kien simili fil-gruppi kollha ta' età pedjatriċi. Barra minn hekk, 306 pazjenti pedjatriċi bil-marda ta' Still ġew segwiti għal sa aktar minn 9 snin fi studju mhux intervenzjonali fit-tul dwar is-sigurtà. Il-profil tas-sigurtà f'pazjenti pedjatriċi kien simili għal dak li deher fil-popolazzjonijiet adulti u ma deher l-ebda reazzjonijiet avversi ġodda li kienu klinikament rilevanti.

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professionisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali ADR Reporting Website: [www.medicinesauthority.gov.mt/adrportal](http://www.medicinesauthority.gov.mt/adrportal).

#### **4.9 Doża eċċessiva**

Waq l-istudji kliniċi ma ġewx osservati tossiċitajiet li jillimitaw id-doża.

Fi studji dwar is-sepsis, 1,015-il pazjent irċevew Kineret f'dozi sa 2 mg/kg/siegha ġol-vina (~35 darba d-doża rakkomandata f'RA) fuq perjodu ta' trattament ta' 72 siegha. Il-profil tal-avvenimenti avversi minn dawn l-istudji ma juri l-ebda differenza globali minn dak osservat fi studji dwar l-artrite rewmatojde.

### **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

#### **5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Immunosoppressant, inibituri ta' interleukin, Kodiċi ATC: L04AC03

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Anakinra jinnewtralizza l-attività bijoloġika ta' interleukin-1 $\alpha$  (IL-1 $\alpha$ ) u interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) permezz ta' inibizzjoni kompetittiva tat-twaħħil tagħhom ma' riċettur tat-tip 1 ta' interleukin-1 (IL-1RI). Interleukin-1 (IL-1) hu ċitokina pro-infjammatorja ta' importanza kbira u hi medjatur f'bosta risponsi ċellulari, fosthom daww importanti f'infammazzjoni sinovjali.

#### Effetti farmakodinamiċi

IL-1 jinsab fil-plażma u fil-likwidu sinovjali ta' pazjenti b'artrite rewmatojde, u nstabet korrelazzjoni bejn il-konċentrazzjonijiet ta' IL-1 fil-plażma u l-attività tal-marda. Anakinra jinibixxi r-rispons ikkawżat minn IL-1 *in vitro*, inkluż l-induzzjoni ta' nitric oxide u prostaglandin E<sub>2</sub> u/jew il-produzzjoni ta' collagenase miċ-ċellulari sinovjali, fibroblasts u kondroċiti.

F'pazjenti bil-COVID-19, il-progressjoni minn infezzjoni fl-apparat respiratorju t'isfel (LRTI, *lower respiratory tract infection*) għal insuffiċjenza respiratorja severa (SRF, *severe respiratory failure*) tiddependi mir-reħa bikrija ta' IL-1 $\alpha$  minn ċellulari tal-epitelju tal-pulmun infettati bil-virus,

li mbagħad tistimula aktar il-produzzjoni ta' ċitokini inkluż IL-1 $\beta$  minn makrofaġi alveolari.

Mutazzjonijiet spontanji fil-ġene CIAS1/NLRP3 ġew identifikati f'maġġoranza ta' pazjenti b'CAPS. CIAS1/NLRP3 jikkodifika għal cryopyrin, komponent tal-inflammasome. Ir-riżultati tal-inflammasome attivati iwasslu għal maturazzjoni proteolitika u s-sekrezzjoni ta' IL-1 $\beta$ , li għandu firxa wiesgħa ta' effetti fosthom infjammazzjoni sistemika. Pazjenti b'CAPS mhux ittrattat huma kkaratterizzati minn zieda fl-CRP, SAA u IL-6 mqabbla ma' livelli normali fis-serum. L-għoti ta' Kineret jwassal għal tnaqqis fis-sustanzi reattivi tal-faži akuta u ġie osservat tnaqqis fil-livell tal-espressjoni ta' IL-6. Tnaqqis fil-livelli ta' proteini fil-faži akuta ġie nnotat fl-ewwel ġimgħat ta' trattament.

F'pazjenti b'FMF, il-mutazzjoni tal-ġene MEFV li jikkodifika għal pyrin twassal għal funzjonament hażin u produzzjoni żejda ta' interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) fl-inflammasome ta' FMF. FMF mhux ittrattat huwa kkaratterizzat minn zieda f'CRP u SAA. L-għoti ta' Kineret iwassal għal tnaqqis fis-sustanzi reattivi tal-faži akuta (eż. CRP u SAA).

IL-marda ta' Still, flimkien ma' diversi gradi ta' artrite, hija kkaratterizzata minn karatteristiċi infjammatorji sistemici bħal deni f'daqqa, raxx tal-ġilda, epatosplenomegalija, serosite u zieda ta' sustanzi li jirreagiwx fil-faži akuta kkwazati mill-attività ta' IL-1. Sistemikament, IL-1 huwa magħruf li jikkawża r-rispons tal-ipotalamu li jikkawża deni u jipromwovi l-iperaleġġija. Ir-rwol ta' IL-1 fil-patogenezi tal-marda ta' Still intwera permezz ta' studji *ex vivo* u tal-espressjoni tal-ġeni.

#### Effikaċja klinika u sigurtà f'RA

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' anakinra flimkien ma' methotrexate intwerew f'1,790 pazjent b'RA  $\geq$  18-il sena bi gradi differenti ta' gravità tal-marda. Rispons kliniku għal anakinra deher ġeneralment fi żmien ġimgħtejn mill-bidu tat-trattament u nżamm billi anakinra kompli jingħata. Rispons kliniku massimu ġeneralment deher fi żmien 12-il ġimgħa wara li nbeda it-trattament.

Trattament b'anakinra u methotrexate flimkien turi tnaqqis statistikament u klinikament sinifikanti fil-qawwa tas-sinjali u s-sintomi ta' RA f'pazjenti li kellhom rispons mhux adegwat għal methotrexate waħdu (38% vs. 22% tal-pazjenti li rrispondew, imkejla skont il-kriterju ACR<sub>20</sub>). Kien osservat titjib sinifikanti fl-uġiġħ, fl-għadd ta' ġogi sensitivi, fil-kapaċità fizika (punteġġ HAQ), fir-reactants tal-faži akuta u fl-ewvalwazzjoni globali mill-pazjent u mit-tabib.

F'wieħed mill-istudji b'anakinra saru eżamijiet permezz ta' X-rays. Dawn ma wrew l-ebda ħsara fil-qarquċa tal-ġogi.

#### Effikaċja klinika u sigurtà fil-COVID-19

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Kineret ġew evalwati f'pazjenti bi pneumonja kkwazata mill-COVID-19 b'età ta'  $\geq$  18-il sena b'riskju li jiżviluppaw insuffiċjenza respiratorja severa fi studju *randomised, double-blind* ikkontrollat bi placebo. Il-popolazzjoni ta' pazjenti rreġistrati fl-istudju SAVE-MORE kienu rikoverati l-isptar b'pneumonja kkonfermata kkwazata mill-COVID-19 (LRTI ikkonfermata b'mod radjoloġiku permezz ta' X-ray tas-sider jew CT) u kienu kkunsidrati li kienu f'riskju li jiżviluppaw SRF, determinata minn zieda ta' suPAR ( $\geq$  6 ng/ml). Il-pazjenti kellhom livell ta' suPAR ta'  $\geq$  6 ng/ml imkejjel bil-kit suPARnostic Quick Triage. Dawn il-pazjenti kien għad ma kellhomx progressjoni għal SRF (jiġifieri, il-kriterji ta' esklużjoni kienu: proporzjon ta' pO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ta' inqas minn 150 mmHg jew il-ħtieġa ta' ventilazzjoni mekkanika, NIV, jew ECMO). Il-maġġoranza tal-pazjenti rċevew ossiġnu supplimentari bi fluss baxx jew għoli meta saret l-ewvalwazzjoni (81.6%). L-istudju irreġistra 606 pazjent u saret analiżi tal-effikaċja fil-popolazzjoni b'intenzjoni li tiġi trattata (ITT, *intention-to-treat*) li kienet tinkludi 594 pazjent li minnhom 189 pazjent ġew *randomised* għall-grupp ta' placebo+SoC u 405 pazjenti għall-grupp ta' anakinra+SoC. Fil-bidu tat-trattament il-maġġoranza tal-pazjenti (91.4%) kellhom pulmonite severa kkwazata mill-COVID-19 u 8.6% tal-pazjenti kellhom pulmonite moderata kkwazata mill-COVID-19. 85.9% tal-pazjenti rċevew dexamethasone. It-tul medju (SD) tat-trattament b'Kineret kien ta' 8.4 (2.1) ijiem. Il-punt finali primarju tal-istudju kien il-paragun tal-iskala ordinali ta' Progressjoni Klinika (CPS, *Clinical Progression ordinal Scale*) ta' 11-il punt tad-WHO bejn iż-żewġ gruppi ta' trattament sa Jum 28. Is-CPS ta' 11-il punt tad-WHO tipprovdi kejl tas-severità tal-marda fuq medda minn 0 (mhux infettat); 1-3 (marda ħafifa), 4-5 (rikoverat l-isptar - marda moderat), 6-9 (rikoverat l-isptar - marda severa bi gradi dejjem jizjedu

ta' NIV, MV u ECMO) sa 10 (mewt). Mill-pazjenti *randomised* fl-istudju SAVE-MORE 8.6% kellhom linja bażi ta' WHO-CPS ta' 4; 84.7% kellhom linja bażi ta' WHO-CPS ta' 5 u 6.7% kellhom linja bażi ta' WHO-CPS ta' 6. F'pazjenti ttrattati b'Kineret għal perġodu sa 10 ijiem, intwera titjib sinifikanti fil-istat kliniku skont il-WHO-CPS sa Jum 28 meta mqabbel mal-placebo (OR: 0.36 [CI ta' 95% 0.26 sa 0.50] P<0.001). Titjib tal-istat kliniku tal-pazjenti kien osservat sa minn Jum 14. Il-benefiċċju tat-trattament b'Kineret kien sostnut minn zieda fin-numru ta' pazjenti li rkupraw għalkollox u tnaqqis fin-numru ta' pazjenti li kellhom progressjoni għal insuffiċjenza respiratorja severa jew mewt meta mqabbel mal-placebo. Ma ġew osservati l-ebda sinjali ta' sigurtà jew tħassib dwar is-sigurtà ġodda mill-użu ta' Kineret għat-trattament tal-COVID-19.

#### Effikaċja klinika u sigurtà f'CAPS

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Kineret intwerew f'pazjenti b'CAPS bi gradi differenti tas-severità tal-marda. Fi studju kliniku li fiħ ħadu sehem 43 adult u pazjenti pedjatriċi (36 pazjent minn 8 xhur sa < 18-il sena) b'CAPS severi (NOMID/CINCA u MWS), rispons kliniku għal anakinra deher fi żmien 10 ijiem wara l-bidu tat-trattament fil-pazjenti kollha u kien sostnut sa 5 snin bl-għoti kontinwu ta' Kineret.

Trattament b'Kineret tnaqqas b'mod sinifikanti l-manifestazzjonijiet ta' CAPS, li jinkludu tnaqqis f'sintomi frekwenti bħal deni, raxx, uġiġħ fil-ġogi, uġiġħ ta' ras, gheja, u ħmura fl-għajnejn. Jidher tnaqqis mgħaġġel u sostnut fil-livelli tal-bijomarkaturi infjammatorji; amilojde serum A (SAA), il-proteina reattiva-C (CRP) u r-rata ta' sedimentazzjoni tal-eritrociti (ESR), u normalizzazzjoni ta' bidliet ematoloġiċi infjammatorji. Fil-forma severa ta' CAPS, trattament fit-tul ittejjeb il-manifestazzjonijiet infjammatorji sistemici fl-organi tal-għajn, tal-parti ta' ġewwa tal-widna, u s-CNS. Is-smiġħ u l-akutezza fil-vista ma ddeterjorawx aktar matul it-trattament b'anakinra.

Analiżi tal-avvenimenti avversi minħabba t-trattament kklassifikati mill-preżenza ta' mutazzjoni CIAS1 wriet li ma kien hemm l-ebda differenza maġġuri bejn il-gruppi ta' CIAS1 u mhux ta' CIAS1 fir-rati globali ta' rapportar ta' avvenimenti avversi, 7.4 u 9.2, rispettivament. Rati simili inkisbu għall-gruppi fuq il-livell tal-SOC, ħlief għal disturbi fl-għajnejn b'55 avveniment avvers (rata ta' 0.5), li minnhom 35 kienu iperimja okulari (li tista wkoll tkun sintomu ta' CAPS) fil-grupp ta' CIAS1, u 4 avvenimenti avversi fil-grupp mhux ta' CIAS1 (rata ta' 0.1).

#### Effikaċja klinika u sigurtà f'FMF

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Kineret fit-trattament ta' pazjenti b'FMF rezistenti għal colchicine ntwerew fi studju ppubblikat, *randomised, double-blind*, u kkontrollat bil-placebo b'perġodu ta' trattament ta' 4 xhur. Ir-riżultati primarji tal-effikaċja kienu l-għadd ta' attacchi fix-xahar, u n-numru ta' pazjenti b'medja ta' inqas minn attakk wieħed fix-xahar. Ġew irreġistrati 25 pazjent b'FMF rezistenti għal colchicine; 12 kienu *randomised* biex jirċievu Kineret u 13 biex jirċievu placebo. L-għadd medju ta' attacchi għal kull pazjent kull xahar kien inqas b'mod sinifikanti f'dawk li kienu qed jirċievu Kineret (1.7) meta mqabbel ma' placebo (3.5). L-għadd ta' pazjenti b'inqas minn attakk wieħed fix-xahar kien oġġla b'mod sinifikanti fil-grupp ta' Kineret; 6 pazjenti, meta mqabbel mal-ebda pazjent fil-grupp tal-placebo.

Data addizzjonali ppubblikata dwar pazjenti b'FMF, intolleranti għal colchicine jew b'FMF rezistenti għal colchicine, turi li l-effett kliniku ta' Kineret huwa evidenti kemm fis-sintomi kliniċi ta' attacchi kif ukoll f'livelli mnaqqs ta' markaturi tal-infjammazzjoni, bħal CRP u SAA. Fl-istudji ppubblikati l-profil tas-sigurtà ta' anakinra f'pazjenti b'FMF kien ġeneralment simili għal dak f'indikazzjonijiet oħra.

#### Effikaċja klinika u sigurtà fil-marda ta' Still

L-effikaċja u s-sigurtà ta' Kineret għat-trattament tal-marda ta' Still (SJIA u AOSD) ġew evalwati fi studju *randomised, double-blind* ikkontrollat bi placebo b'ħafna ċentri fuq 11-il pazjent (b'età minn sena sa 51 sena) ittrattati għal 12-il ġimgħa, li minnhom 6 pazjenti irċevew Kineret. Kineret kien effikaċi fit-trattament tal-marda ta' Still kif muri mis-superjorità għall-placebo fir-rispons primarju tal-punt finali ACR30 b'nuqqas ta' deni fil-Ġimgħa 2 (valur p = 0.0022). L-effikaċja murija ta' Kineret f'rispons ta' ACR30, ACR50, ACR70 u ACR90 fil-Ġimgħa 2 kienet sostnuta matul il-perġodu ta' trattament ta' 12-il ġimgħa. Ma kienet osservata l-ebda sejba tas-sigurtà relevanti mhux mistennija fl-istudju, u r-riżultati kienu konformi mal-profil tas-sigurtà magħruf ta' Kineret.

Is-sigurtà u l-effikaċja ntwerew fi studju ppubblikat ikkontrollat li fih il-partecipanti ntgħażlu b'mod *randomised*, f'24 pazjent b'SJIA, ittrattati b'Kineret għal perjodu sa sena. Wara fażi *blinded* ta' xahar, 8 minn 12-il pazjent fil-grupp ittrattat b'Kineret ġew identifikati bħala li kellhom rispons ACRpedi30 modifikat meta mqabbel ma' 1 minn 12 fil-grupp tal-plaċebo. Fl-istess punt ta' żmien, 7 minn 12 fil-grupp ittrattat b'Kineret ġew ikklassifikati bħala li kellhom rispons ACRpedi50 u 5 minn 12 bħala li kellhom rispons ACRpedi70 meta mqabbla ma' l-ebda pazjent fil-grupp tal-plaċebo. 16-il pazjent spiccaw il-fażi *open label* ta' wara u fost 7 pazjenti li kellhom rispons f'xahar 12, 6 kienu waqqfu t-trattament ta' glukokortikoidi u 5 minnhom kellhom marda inattiva.

Fi studju ppubblikat, prospettiv, mhux ikkontrollat, ta' osservazzjoni ta' ko-orti, ta' 20 pazjent b'SJIA li għadha kif bdiet, Kineret intuża bħala terapija inizjali wara li ma kienx hemm rispons għal NSAIDs, iżda qabel l-użu ta' DMARDs, glukokortikoidi sistemici, jew sustanzi bijoloġiċi oħra. It-trattament b'Kineret wassal għal normalizzazzjoni tat-temperatura tal-ġisem fi 18 minn 20 pazjent. Wara segwitu ta' sena, 18 minn 20 pazjent urew mill-inqas rispons ACRpedi 70 adattat, u 17 minn 20 pazjent laħqu rispons ACRpedi 90 adattat kif ukoll marda inattiva.

Studju mhux intervenzjonali dwar is-sigurtà fuq 306 pazjenti pedjatriċi bil-marda ta' Still ikkonferma l-profil tas-sigurtà fit-tul ta' Kineret mingħajr l-ebda sejba tas-sigurtà ġdida. Madwar nofs (46.1%) il-pazjenti ġew ittrattati b'mod kontinwu b'Kineret għal mill-inqas sena, u 28.1% għal mill-inqas sentejn. Il-modi u l-frekwenza ta' avvenimenti avversi, inklużi SAEs, kienu konformi mal-profil tas-sigurtà magħruf ta' Kineret. B'mod ġenerali, ir-rata ta' avvenimenti avversi kienet l-ogħla matul l-ewwel 6 xhur ta' trattament u aktar baxxa b'mod konsiderevoli matul perjodi ta' żmien aktar tard. Ma kien hemm l-ebda mewt waqt it-trattament b'Kineret. Ftit pazjenti waqfu minhabba avvenimenti avversi. Ir-raġuni ewlenija għat-twaqqif ta' Kineret kienet nuqqas ta' effikaċja, madankollu, it-tieni l-iktar raġuni komuni għat-twaqqif kienet ir-remissjoni tal-marda. It-trattament fit-tul b'Kineret f'pazjenti b'SJIA kien ittollerat sew, bl-ebda zieda globali fir-rata ta' incidenza ta' avvenimenti avversi, inkluż is-Sindrome ta' attivazzjoni tal-makrofaġi (MAS - *Macrophage activation syndrome*), maż-żmien.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Kineret kontra DMARD kienu rrapportati fi studju ppubblikat ta' 24 ġimgħa b'aktar minn centru wieħed, li fih il-partecipanti ntgħażlu b'mod *randomised*, *open-label* ta' 22 pazjent b'AOSD rezistenti dipendenti fuq glukokortikoidi. F'Ġimgħa 24, 6 minn 12-il pazjent fuq Kineret kienu f'remissjoni kontra 2 minn 10 pazjenti fuq DMARDs. Matul fażi ta' estensjoni *open-label*, bidla jew zieda ta' trattament b'medicina ta' paragon kien possibbli jekk it-titjib ma seħħ fi żmien 24 ġimgħa. 17-il pazjent komplew il-fażi ta' estensjoni *open-label* (Ġimgħa 52), li minnhom 7 minn 14-il pazjent ittrattati b'Kineret, u 2 minn 3 pazjenti fuq DMARDs, kienu f'remissjoni f'dak il-punt ta' żmien.

*Data* addizzjonali ppubblikata dwar il-marda ta' Still tindika li Kineret jinduci rizzoluzzjoni mgħaġġla ta' karatteristiċi sistemici bħal deni, raxx u zieda ta' sustanzi li jirreaġixxu fil-fażi akuta. Id-dożi ta' glukokortikoidi f'ħafna każijiet jistgħu jitnaqqsu wara l-bidu tat-terapija ta' Kineret.

#### Popolazzjoni pedjatrika

B'mod ġenerali, il-profil tal-effikaċja u s-sigurtà ta' Kineret huwa komparabbli f'pazjenti adulti u pedjatriċi b'CAPS jew bil-marda ta' Still. L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini irrinunzjat għall-obbligu li jigu pprezentati r-riżultati tal-istudji b'Kineret f'wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika f'CAPS u RA (JIA) (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

#### Sigurtà f'pazjenti pedjatriċi b'RA (JIA)

Kineret ġie studjat fi studju randomizzat, *blinded* u multicentriku f'86 pazjent b'kors poliartikulari ta' JIA (etajiet minn 2-17-il sena) li kienu qed jirċievu doża ta' 1 mg/kg taħt il-ġilda kuljum, sa doża massima ta' 100 mg. Il-50 pazjent li kisbu rispons kliniku wara *run-in* b'tikketta mikxufa ta' 12-il ġimgħa kienu randomizzati għal Kineret (25 pazjent) jew plaċebo (25 pazjent), mogħtija kuljum għal 16-il ġimgħa addizzjonali. Subsett ta' dawn il-pazjenti komplew it-trattament b'tikketta mikxufa b'Kineret sa sena 1 fi studju ta' estensjoni ancillari. F'dawn l-istudji ġie osservat profil ta' avvenimenti avversi simili għal dak osservat f'pazjenti adulti b'RA. Din id-*data* tal-istudju hija biżżejjed biex turi l-effikaċja u, għalhekk, Kineret mhuwiex irrakkomandat għall-użu pedjatriku f'JIA.

#### Immunogeniċità

Ara sezzjoni 4.8.

#### **5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

Il-bijodisponibilità assoluta ta' anakinra wara injezzjoni bolus ta' 70 mg taħt il-ġilda f'pazjenti b'saħħithom (n = 11) hi ta' 95%. Il-proċess ta' assorbiment hu l-fattur li jlimita r-rata ta' tneħħija ta' anakinra mill-plażma wara injezzjoni taħt il-ġilda. F'pazjenti b'RA, l-ogħla koncentrazzjonijiet fil-plażma seħħew minn 3 sa 7 sigħat wara l-għoti ta' anakinra taħt il-ġilda f'dozi klinikament rilevanti (1 sa 2 mg/kg; n = 18). Il-koncentrazzjoni tal-plasma naqset mingħajr ebda fażi ta' distribuzzjoni li tintgħaraf u l-half-life terminali kienet minn 4 sa 6 sigħat. F'pazjenti b'RA, l-ebda akumulazzjoni mhux mistennija ta' anakinra ma giet osservata wara dozi ta' kuljum mogħtija taħt il-ġilda sa perjodu ta' 24 ġimgħa. Stimuli medji (SD) tat-tneħħija (CL/F) u l-volum tad-distribuzzjoni (Vd/F) skont analiżi ta' popolazzjoni ta' *data* minn żewġ studji farmakokinetiċi f'35 pazjent b'RA kienu ta' 105(27) mL/min u ta' 18.5(11) L, rispettivament. *Data* mill-bnedmin u mill-annimali wriet li l-kliwi huma l-organi prinċipali responsabbli għall-eliminazzjoni ta' anakinra. It-tneħħija ta' anakinra f'pazjenti b'RA żdiedet hekk kif it-tneħħija tal-kreatinina żdiedet.

L-influenza ta' kovarjanti demografici fuq il-farmakokinetika ta' anakinra giet studjata permezz ta' analiżi farmakokinetika ta' popolazzjoni ta' 341 pazjent li kienu qed jirċievu injezzjoni taħt il-ġilda kuljum ta' anakinra f'dozi ta' 30, 75, u 150 mg sa 24 ġimgħa. It-tneħħija stmata ta' anakinra żdiedet hekk kif żdiedu t-tneħħija tal-kreatinina u l-piż tal-ġisem. Analizi farmakokinetika ta' popolazzjoni wriet li l-valur medju ta' tneħħija mill-plażma wara injezzjoni taħt il-ġilda kien bejn wieħed u ieħor 14% ogħla fl-irgħiel milli fin-nisa u bejn wieħed u ieħor 10% ogħla f'pazjenti ta' < 65 sena milli f'pazjenti ta' ≥ 65 sena. Madankollu, wara aġġustament għat-tneħħija tal-kreatinina u għall-piż tal-ġisem, is-sess u l-età ma kinux fatturi sinifikanti għat-tneħħija medja mill-plażma. L-ebda aġġustament tad-doża ma huwa meħtieġ abbażi tal-età jew is-sess.

B'mod ġenerali l-farmakokinetika f'pazjenti b'CAPS hija simili għal dik f'pazjenti b'RA. F'pazjenti b'CAPS giet innotata linearità approssimattiva tad-doża b'tendenza żgħira ogħla miż-zieda proporzjonali. Ma hemmx *data* farmakokinetika fit-tfal <4 snin, iżda l-esperjenza klinika hija disponibbli minn età ta' 8 xhur, u meta nbeda fid-doża rakkomandata ta' kuljum ta' 1-2 mg/kg, ma kien identifikat l-ebda tħassib dwar is-sigurtà. Ma hemm l-ebda *data* farmakokinetika f'pazjenti akbar fl-età b'CAPS. Distribuzzjoni fil-fluwidu ċerebrospinali intweriet.

Il-koncentrazzjoni medjana fi stat fiss (*steady state*) ta' doża normalizzata ta' anakinra f'pazjenti b'SJIA (b'età minn 3 snin sa 17-il sena) fuq 28 ġimgħa kienet komparabbli ma' dik osservata f'pazjenti b'RA.

#### Indeboliment tal-fwied

Sar studju li fih ħadu sehem 12-il pazjent b'disfunzjoni epatika (Child-Pugh Klassi B) li ngħataw doża unika ġol-vina ta' 1mg/kg. Il-parametri farmakokinetiċi ma kinux sostanzjalment differenti minn voluntiera b'saħħithom, minbarra tnaqqis fit-tneħħija ta' madwar 30% meta mqabbla ma' *data* minn studju b'voluntiera b'saħħithom. Tnaqqis korrispondenti fit-tneħħija tal-kreatinina deher fil-popolazzjoni b'insuffiċjenza epatika. Għaldaqstant, it-tnaqqis fit-tneħħija huwa probabbilment spjegat b'indeboliment fil-funzjoni renali f'din il-popolazzjoni. Din id-*data* tappoġġa li l-ebda aġġustament fid-doża ma huwa meħtieġ għal pazjenti b'disfunzjoni epatika ta' Child-Pugh Klassi B. Ara sezzjoni 4.2.

#### Indeboliment tal-kliwi

It-tneħħija medja ta' Kineret mill-plażma f'individwi b'insuffiċjenza renali ħafifa (tneħħija tal-kreatinina ta' 50-80 mL/min) u moderata (tneħħija tal-kreatinina ta' 30-49 mL/min) tnaqqset b'16% u 50%, rispettivament. F'insuffiċjenza renali severa u l-mard tal-kliwi fi stadju finali (tneħħija tal-kreatinina <30 mL/min), il-medja tat-tneħħija mill-plażma naqset b'70% u 75%, rispettivament. Anqas minn 2.5% tad-doża mogħtija ta' Kineret tneħħiet b'emodijalisi jew dijalisi peritoneali ambulatorja kontinwa. Din id-*data* tappoġġa l-fatt li l-ebda aġġustament fid-doża ma huwa meħtieġ għal pazjenti b'indeboliment renali ħafif (CL<sub>cr</sub> 50 sa 80 mL/minuta). Ara sezzjoni 4.2.

#### **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Ma kien osservat l-ebda effett ta' anakinra fuq il-fertilità, l-iżvilupp bikri, l-iżvilupp embrijofetali, jew l-iżvilupp qabel jew wara t-twelid fil-firien

b'doži sa 100 darba tad-doża umana (2 mg/kg/jum). Ma ġew osservati l-ebda effetti fuq l-iżvilupp embrijofetali fil-fniek b'doži sa 100 darba tad-doża umana. F'sensjela standard ta' testijiet magħmula biex jiġu identifikati riskji assoċjati fir-rigward tad-DNA, anakinra ma wassalx għal mutazzjonijiet fil-ġeni taċ-ċelluli tal-batterji jew tal-mammiferi. Anakinra ma ziedx l-inċidenza ta' abnormalitajiet fil-kromosomi jew fil-mikronukleji fiċ-ċelluli tal-mudullun tal-ġrieden. Ma sarux studji fit-tul sabiex jiġi evalwat il-potenzjal karcinoġeniku ta' anakinra. *Data* minn studji fuq il-ġrieden li jipproduċu aktar IL-1ra u fuq ġrieden IL-1ra mutanti knock-out, ma wriet l-ebda zieda fir-riskju ta' żvilupp ta' tumuri.

Studju formali dwar interazzjonijiet tossikoloġiċi u tossikokinetiċi fil-friren ma wera l-ebda evidenza li Kineret jbidel il-profil tossikoloġiku jew farmakokinetiku ta' methotrexate.

Firien frieħ ittrattati b'doži sa 100 darba d-doża tal-bniedem minn jum 7 wara l-ħlas sal-adolessenza ma wrew l-ebda sinjal ta' effetti avversi tat-ttrattament.

## 6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

### 6.1 Lista ta' eċċipjenti

Ācidu ċitriku, anidru

Sodium chloride

Disodium edetate dihydrate

Polysorbate 80

Sodium hydroxide

Ilma għall-injezzjonijiet

### 6.2 Inkompatibbiltajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn.

### 6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

### 6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħžen fi friġġ (2 °C - 8 °C).

Tagħmlux fil-friża.

Aħžen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-użu ambulatorju, Kineret jista' jinżamm f'temperatura tal-kamra sa massimu ta' 25 °C għal mhux aktar minn 72 siegħa. Wara li jitneħħa mill-friġġ, Kineret irid jintuża fi żmien 72 siegħa jew inkella jintrema. Ladarba jkun inħażen fit-temperatura tal-kamra, Kineret m'għandux jerġa' jitqiegħed fil-friġġ.

### 6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

0.67 mL ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ġo siringa (Hġieg ta' Tip I) mimlija għal-lest b'tapp planger (lastku bromobutyl) u labra ta' gejġ 29. Is-siringa mimlija għal-lest għandha protezzjoni riġida tal-plastik fuq barra għal-labra mwaħħla ma' għatu għal-labra fuq gewwa.

Id-daqsijiet tal-pakketti huma 1, 7 jew 28 (pakkett multiplu li fih 4 pakketti ta' 7 siringi mimlijin għal-lest) siringa mimlija għal-lest.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

### 6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Kineret hu soluzzjoni sterilizzata. Biex jintuża darba biss.

Thawwadx. Halli s-siringa mimlija għal-lest tilhaq it-temperatura tal-kamra qabel ma tinjetta.

Qabel l-għoti, eżamina viżwalment s-soluzzjoni għal materja f'sura ta' partikuli separati u għal tidnis tal-kulur. Għandhom jsiru injezzjonijiet biss ta' soluzzjoni ċara, mingħajr kulur sa bajda li jista' jkun fiha xi frak amorfu trasluċidu sa abjad li hu relatat mal-prodott.

Il-preżenza ta' dan il-frak ma jaffettwax il-kwalità tal-prodott.

Is-siringa mimlija għal-lest hija għall-użu ta' darba biss. Kull prodott mediċinali li ma jintużax għandu jintrema.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

## 7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĤAT-TQEGĤID FIS-SUQ

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

SE-112 76 Stockholm

L-Isvezja

## 8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĤAT-TQEGĤID FIS-SUQ

EU/1/02/203/005 – Pakkett ta' 1

EU/1/02/203/006 – Pakkett ta' 7

EU/1/02/203/007 – Pakkett ta' 28

## 9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 8 ta' Marzu, 2002

Data tal-aħħar tiġdid: 20 ta' Marzu, 2007

## 10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

06/07/2023

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

# Call for safety reporting

Suspected Adverse Drug Reactions (side effects) or medication errors may be reported using the Medicines Authority ADR reporting form, which is available online at: <http://www.medicinesauthority.gov.mt/adrportal> and sent by post or email to:

**P:** Pharmacovigilance Section at Post-Licensing Directorate, Medicines Authority, Sir Temi Zammit Buildings, Malta Life Sciences Park, San Ġwann SĠN 3000

**E:** [postlicensing.medicinesauthority@gov.mt](mailto:postlicensing.medicinesauthority@gov.mt)

Alternatively, Adverse Drug Reactions may be reported to Sobi:

Tel: +30 210 700 8245

email: [pv.medical.info.gr@sobi.com](mailto:pv.medical.info.gr@sobi.com)

Sobi  
12 Sorou street  
151 25 Marousi  
Greece

Summary of product characteristics can be found at the end of this brochure.