

**ALLEGATO I**  
**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Kineret 100 mg/0,67 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita.

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna siringa preriempita graduata contiene 100 mg di anakinra\* in 0,67 mL (150 mg/mL).

\*Antagonista umano del recettore dell'interleuchina-1 (r-metHuIL-1ra) prodotto in cellule di *Escherichia coli* mediante la tecnologia del DNA ricombinante.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (preparazione iniettabile).

Soluzione iniettabile limpida, da incolore a lattescente che può contenere particolati amorfi di prodotto, da traslucidi a lattescenti.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

#### Artrite reumatoide (AR)

Kineret è indicato negli adulti per il trattamento dei segni e dei sintomi dell'AR in associazione con metotrexato con risposta inadeguata al solo metotrexato.

#### Sindromi febbrili periodiche

Kineret è indicato per il trattamento delle seguenti sindromi febbrili periodiche autoinfiammatorie negli adulti, negli adolescenti, nei bambini e nei lattanti di età  $\geq 8$  mesi con un peso corporeo  $\geq 10$  kg:

#### Sindromi periodiche associate alla criopirina (CAPS)

Kineret è indicato per il trattamento delle CAPS, tra cui:

- Malattia infiammatoria multisistemica ad esordio neonatale (NOMID) / Sindrome cronica, infantile, neurologica, cutanea, articolare (CINCA)
- Sindrome di Muckle-Wells (MWS)
- Sindrome autoinfiammatoria familiare da freddo (FCAS)

#### Febbre mediterranea familiare (FMF)

Kineret è indicato per il trattamento della febbre mediterranea familiare (FMF). Se appropriato, Kineret deve essere somministrato in associazione con colchicina.

#### Malattia di Still

Kineret è indicato negli adulti, negli adolescenti, nei bambini e nei lattanti di età 8 mesi o superiore con un peso corporeo di 10 kg o superiore per il trattamento della malattia di Still, comprendente l'artrite idiopatica giovanile sistemica (*Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis*, SJIA) e la malattia di Still dell'adulto (*Adult-Onset Still's Disease*, AOSD), con caratteristiche sistemiche attive e attività di malattia da moderata a elevata, o nei pazienti con attività di malattia persistente dopo trattamento con farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) o glucocorticoidi.

Kineret può essere somministrato in monoterapia o in associazione con altri farmaci antinfiammatori e farmaci antireumatici modificanti la malattia (*disease-modifying antirheumatic drugs*, DMARD).

## 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Kineret deve essere iniziato e monitorato da medici specialisti, rispettivamente esperti nella diagnosi e nel trattamento dell'AR, della CAPS, della FMF e della malattia di Still.

### Posologia

#### AR: adulti

La dose raccomandata di Kineret è di 100 mg somministrata una volta al giorno per iniezione sottocutanea. La somministrazione deve essere effettuata ogni giorno circa alla stessa ora.

CAPS: adulti, adolescenti, bambini e lattanti di età  $\geq$  8 mesi e con un peso corporeo  $\geq$  10 kg.

#### *Dose iniziale*

La dose iniziale consigliata in tutti i sottotipi di CAPS è di 1-2 mg/kg/giorno per iniezione sottocutanea. La risposta terapeutica si manifesta principalmente nella riduzione dei sintomi clinici come febbre, eruzione cutanea, dolore articolare e cefalea, ma anche nei marcatori sierici di infiammazione (livelli di proteina C reattiva (CRP)/amiloide sierica A (SAA)) o nella comparsa di riacutizzazioni.

#### *Dose di mantenimento nella CAPS lieve (FCAS, MWS lieve)*

Generalmente i pazienti sono ben controllati mantenendo la dose iniziale consigliata (1-2 mg/kg/giorno).

#### *Dose di mantenimento nella CAPS grave (MWS e NOMID/CINCA)*

Possono rendersi necessari aumenti di dose entro 1-2 mesi in base alla risposta terapeutica. La dose di mantenimento usuale nella CAPS grave è di 3-4 mg/kg/giorno, che può essere aggiustata a un massimo di 8 mg/kg/giorno.

Oltre alla valutazione dei sintomi clinici e dei marcatori di infiammazione nella CAPS grave, dopo un periodo iniziale di 3 mesi di trattamento si raccomandano la valutazione dell'infiammazione del SNC, comprendente l'orecchio interno (RMN o TC, puntura lombare e test audiologico) e gli occhi (valutazioni oftalmologiche), da ripetersi quindi ogni 6 mesi fino all'individuazione delle dosi di trattamento efficaci. Quando i pazienti sono clinicamente ben controllati, il monitoraggio del SNC e oftalmologico possono essere eseguiti su base annuale.

### FMF

La dose raccomandata per i pazienti con peso corporeo pari o superiore a 50 kg è di 100 mg/giorno tramite iniezione sottocutanea. I pazienti che pesano meno di 50 kg devono ricevere una dose calcolata in base al peso corporeo, con una dose raccomandata di 1-2 mg/kg/giorno.

### Malattia di Still

La dose raccomandata per i pazienti con peso corporeo pari o superiore a 50 kg è di 100 mg/giorno tramite iniezione sottocutanea. I pazienti che pesano meno di 50 kg devono ricevere una dose calcolata in base al peso corporeo, iniziando con una dose di 1-2 mg/kg/giorno.

La risposta al trattamento deve essere valutata dopo 1 mese: in caso di manifestazioni sistemiche persistenti, la dose può essere modificata nei bambini, oppure la prosecuzione del trattamento con Kineret deve essere rivalutata dal medico.

#### Popolazione anziana ( $\geq$ 65 anni)

AR: Non sono richiesti aggiustamenti della dose. La posologia e il modo di somministrazione sono gli stessi degli adulti da 18 a 64 anni di età.

CAPS: I dati relativi ai pazienti anziani sono limitati. Non si prevede la necessità di aggiustamenti della dose.

Malattia di Still: I dati relativi ai pazienti anziani sono limitati. Non si prevede la necessità di aggiustamenti della dose.

#### Popolazione pediatrica (< 18 anni)

Non ci sono dati disponibili nei bambini di età inferiore a 8 mesi.

AR: L'efficacia di Kineret nei bambini con AR (AIG) di età compresa tra 0 e 18 anni non è stata stabilita.

CAPS: La posologia e la somministrazione nei bambini e negli lattanti di età  $\geq 8$  mesi con un peso corporeo  $\geq 10$  kg sono uguali a quelle per i pazienti adulti affetti da CAPS, in base al peso corporeo.

FMF: i bambini che pesano meno di 50 kg ricevono una dose in base al peso corporeo con una dose raccomandata di 1-2 mg/kg/giorno, mentre i pazienti che pesano 50 kg o più ricevono 100 mg/giorno. Nei bambini con risposta inadeguata, la dose può essere aumentata fino a 4 mg/kg/giorno.

Malattia di Still: I bambini che pesano meno di 50 kg ricevono una dose calcolata in base al peso corporeo, iniziando con una dose di 1-2 mg/kg/giorno, mentre i pazienti che pesano 50 kg o più ricevono 100 mg/giorno. Nei bambini con risposta inadeguata, la dose può essere aumentata fino a 4 mg/kg/giorno.

#### Compromissione epatica

Non sono richiesti aggiustamenti della dose per i pazienti con una compromissione epatica lieve (Classe di Child-Pugh B). Kineret deve essere utilizzato con cautela nei pazienti con compromissione epatica grave.

#### Compromissione renale

Non sono richiesti aggiustamenti della dose per pazienti con compromissione renale lieve ( $CL_{cr}$  da 60 a 89 mL/min). Kineret deve essere usato con cautela in pazienti con compromissione renale moderata ( $CL_{cr}$  da 30 a 59 mL/min). Nei pazienti con compromissione renale severa ( $CL_{cr} < 30$  mL/min) o malattia renale in stadio terminale, dialisi inclusa, deve essere presa in considerazione la somministrazione della dose prescritta di Kineret a giorni alterni.

#### Modo di somministrazione

Kineret è somministrato per iniezione sottocutanea.

Kineret è fornito pronto all'uso in siringhe preriempite graduate. La siringa preriempita graduata consente dosi comprese tra 20 e 100 mg. Dato che la dose minima è di 20 mg, la siringa non è adatta ai pazienti pediatrici con un peso corporeo inferiore a 10 kg. La siringa preriempita non deve essere agitata. Le istruzioni per l'uso e la manipolazione sono riportate nel paragrafo 6.6.

Si raccomanda di alternare la sede in cui viene effettuata l'iniezione, per evitare fastidio al sito di iniezione. Il raffreddamento del sito di iniezione, il riscaldamento del liquido di iniezione a temperatura ambiente, l'uso di impacchi freddi (prima e dopo l'iniezione) e l'uso topico di glucocorticoidi e antistaminici dopo l'iniezione possono alleviare i segni e i sintomi di reazione al sito di iniezione.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o a proteine derivate da *Escherichia coli*.

Il trattamento con Kineret non deve essere avviato nei pazienti con neutropenia ( $CAN < 1,5 \times 10^9/L$ ) (vedere paragrafo 4.4).

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

##### Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

##### Reazioni allergiche

Non comunemente, sono state riportate reazioni allergiche, tra cui reazioni anafilattiche e angioedema. La maggioranza di queste reazioni erano eruzioni cutanee maculopapulose o orticarioidi.

Se si verifica una reazione allergica grave, la somministrazione di Kineret deve essere sospesa e deve essere iniziato un trattamento idoneo.

##### Eventi epatici

In studi clinici sono stati osservati incrementi transitori degli enzimi epatici. Questi incrementi non sono stati associati a segni o sintomi di danno epatocellulare, tranne che in un paziente affetto da SJIA che ha manifestato un'epatite grave associata a un'infezione da citomegalovirus.

Durante l'utilizzo dopo l'immissione in commercio sono stati segnalati eventi epatici senza effetti sulla funzione epatica. La maggior parte dei pazienti è stata trattata per la malattia di Still o presentava fattori predisponenti, ad esempio pregressi aumenti delle transaminasi. Inoltre, in pazienti affetti da malattia di Still sono stati segnalati casi di epatite non infettiva, comprendenti eventi occasionali di insufficienza epatica acuta, durante il trattamento con Kineret.

Gli eventi epatici nei pazienti con malattia di Still si manifestano prevalentemente nel primo mese di trattamento con Kineret. Una determinazione di routine degli enzimi epatici nel primo mese deve essere presa in considerazione, in particolare se il paziente presenta fattori predisponenti o manifesta sintomi indicativi di disfunzione epatica.

L'efficacia e la sicurezza di Kineret nei pazienti con  $AST/ALT \geq 1,5$  x livello superiore di normalità non sono state valutate.

##### Infezioni gravi

Kineret è stato associato a un'aumentata incidenza di infezioni gravi (1,8%) rispetto al placebo (0,7%) nei pazienti con AR. Per un piccolo numero di pazienti con asma, l'incidenza di infezioni gravi è stata più elevata nei soggetti trattati con Kineret (4,5%) rispetto a quelli che avevano ricevuto il placebo (0%), queste infezioni riguardavano prevalentemente il tratto respiratorio.

La sicurezza e l'efficacia del trattamento con Kineret nei pazienti affetti da infezioni croniche e gravi non sono state valutate.

Il trattamento con Kineret non deve essere iniziato nei pazienti con infezioni attive. Il trattamento con Kineret deve essere interrotto nei pazienti con AR se si sviluppa infezione grave. Nei pazienti affetti da CAPS o FMF trattati con Kineret, esiste il rischio di riacutizzazioni della malattia in seguito alla sospensione del trattamento con Kineret. Con un attento monitoraggio, il trattamento con Kineret può proseguire anche durante un'infezione grave.

La sindrome da attivazione macrofagica (Macrophage activation syndrome, MAS) è una nota malattia potenzialmente fatale che può manifestarsi nei pazienti affetti da malattia di Still. In caso di MAS accertata o sospetta, la valutazione e il trattamento appropriato devono iniziare il più presto possibile. I medici devono prestare attenzione ai sintomi di infezione o di peggioramento della malattia di Still, in quanto costituiscono agenti scatenanti noti della MAS. Sono disponibili solo dati limitati sull'opportunità di proseguire il trattamento con Kineret durante un'infezione grave nei pazienti affetti da malattia di Still. Se il trattamento con Kineret prosegue durante un'infezione grave per ridurre il rischio di esacerbazione della malattia, è necessario un attento monitoraggio.

Durante l'uso post-marketing sono stati segnalati casi di MAS in pazienti trattati con Kineret affetti da malattia di Still. I pazienti con malattia di Still presentano un rischio aumentato di sviluppo spontaneo di MAS. Una correlazione causale tra Kineret e MAS non è stata stabilita.

I medici devono esercitare cautela nel somministrare Kineret a pazienti con una storia clinica di infezioni ricorrenti o con patologie che possano predisporli a contrarre infezioni.

La sicurezza di Kineret nei soggetti con tubercolosi latente non è nota. Sono state riportate segnalazioni di tubercolosi in pazienti sottoposti a numerosi regimi di trattamento anti-infiammatori biologici. I pazienti devono essere sottoposti a controllo della tubercolosi latente prima di iniziare la somministrazione di Kineret. Devono inoltre essere prese in considerazione le linee guida mediche disponibili.

Altre terapie antireumatiche sono state associate a riattivazione di epatite B. Pertanto, prima di avviare la terapia con Kineret deve essere eseguito anche lo screening per epatite virale in conformità alle linee guida pubblicate.

#### Compromissione renale

Kineret è eliminato tramite filtrazione glomerulare e successivo metabolismo tubulare. Di conseguenza, la clearance plasmatica di Kineret diminuisce con la riduzione della funzione renale.

Non sono richiesti aggiustamenti della dose per pazienti con compromissione renale lieve ( $CL_{cr}$  da 60 a 89 mL/min). Kineret deve essere usato con cautela in pazienti con compromissione renale moderata ( $CL_{cr}$  da 30 a 59 mL/min). Nei pazienti con compromissione renale severa ( $CL_{cr} < 30$  mL/min) o malattia renale in stadio terminale, dialisi inclusa, deve essere presa in considerazione la somministrazione della dose prescritta di Kineret a giorni alterni.

#### Neutropenia

Kineret è stato comunemente associato a neutropenia ( $CAN < 1,5 \times 10^9/L$ ) in studi sulla AR con controllo placebo e casi di neutropenia sono stati osservati nei pazienti con CAPS e malattia di Still. Per maggiori informazioni sulla neutropenia vedere il paragrafo 4.8.

Il trattamento con Kineret non deve essere intrapreso in pazienti neutropenici ( $CAN < 1,5 \times 10^9/L$ ). Si raccomanda di valutare la conta dei neutrofili prima di iniziare il trattamento con Kineret e, durante il trattamento, con frequenza mensile durante i primi 6 mesi e trimestrale in seguito. Nei pazienti che diventano neutropenici ( $CAN < 1,5 \times 10^9/L$ ) la CAN deve essere strettamente monitorata e il trattamento con Kineret deve essere interrotto. La sicurezza e l'efficacia di Kineret nei pazienti con neutropenia non sono state valutate.

#### Eventi polmonari

Durante l'uso post-marketing sono stati segnalati eventi di malattia polmonare interstiziale, proteinosi alveolare polmonare e ipertensione polmonare, prevalentemente in pazienti pediatrici affetti da malattia di Still trattati con inibitori di IL-6 e IL-1, Kineret incluso. I pazienti con trisomia 21 sembrano essere sovrarappresentati. Una correlazione causale con Kineret non è stata stabilita.

#### Immunosoppressione

L'effetto del trattamento con Kineret su neoplasie maligne preesistenti non è stato studiato. Pertanto la somministrazione di Kineret in pazienti con neoplasie maligne preesistenti non è raccomandata.

#### Neoplasie maligne

I pazienti affetti da AR possono presentare un rischio più elevato (in media 2-3 volte superiore) di sviluppare un linfoma. Negli studi clinici, sebbene i pazienti trattati con Kineret presentassero una incidenza più elevata di linfoma rispetto a quella attesa nella popolazione generale, questa è coerente con quella osservata in generale per i pazienti con artrite reumatoide.

Negli studi clinici, il tasso grezzo di incidenza di neoplasie maligne era lo stesso nei pazienti trattati con Kineret e nei pazienti trattati con placebo e non differiva da quello della popolazione generale.

Inoltre, l'incidenza complessiva di neoplasie maligne non è aumentata nel corso dei 3 anni di esposizione dei pazienti a Kineret.

#### Vaccinazioni

In uno studio clinico controllato verso placebo (n = 126), in cui è stato somministrato un vaccino con tosoide di tetano/difterite contemporaneamente a Kineret, non sono state rilevate differenze sulla risposta anticorpale antitetanica tra il gruppo trattato con Kineret e quello trattato con placebo. Non sono disponibili dati sugli effetti della vaccinazione con altri antigeni inattivati in pazienti trattati con Kineret.

Non sono disponibili dati sugli effetti della vaccinazione con vaccini vivi o sulla trasmissione secondaria di un'infezione tramite vaccini vivi in pazienti trattati con Kineret. Per questo motivo non si devono somministrare vaccini vivi in concomitanza con Kineret.

#### Popolazione anziana ( $\geq 65$ anni)

Negli studi clinici sono stati valutati un totale di 752 pazienti affetti da AR di età  $\geq 65$  anni, comprendenti 163 pazienti di età  $\geq 75$  anni. Nel complesso non sono state osservate differenze riguardo alla sicurezza o all'efficacia tra questi pazienti e pazienti più giovani. L'esperienza nel trattamento dei pazienti anziani con CAPS, FMF e malattia di Still è ancora limitata. Poiché l'incidenza di infezioni è maggiore nella popolazione anziana in generale, deve essere usata cautela nel trattamento dei pazienti anziani.

#### Trattamento concomitante di Kineret e antagonisti del TNF- $\alpha$

La somministrazione contemporanea di Kineret ed etanercept è stata associata ad un aumento del rischio di infezioni gravi e neutropenia rispetto a etanercept da solo nei pazienti con AR. Questa associazione terapeutica non ha dimostrato un incremento del beneficio clinico.

La somministrazione contemporanea di Kineret ed etanercept o altri antagonisti del TNF- $\alpha$  non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

#### Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per 100 mg di dose, cioè essenzialmente "senza sodio".

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Le interazioni tra Kineret ed altri farmaci non sono state indagate in studi formali. Negli studi clinici non sono state osservate interazioni fra Kineret ed altri medicinali (compresi i medicinali anti-infiammatori non steroidei, i glucocorticoidi e i DMARD).

#### Trattamento concomitante con Kineret e antagonisti del TNF- $\alpha$

In uno studio clinico su pazienti con AR che già ricevevano metotrexato, nei pazienti trattati con Kineret ed etanercept è stato osservato un tasso più elevato di infezioni gravi (7%) e neutropenia rispetto ai pazienti trattati con etanercept da solo rispetto a quanto osservato in precedenti studi clinici dove Kineret era usato da solo. Il trattamento concomitante con Kineret ed etanercept non ha dimostrato un incremento del beneficio clinico.

Il trattamento concomitante di Kineret ed etanercept o qualsiasi altro antagonista del TNF- $\alpha$  non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4).

#### Substrati del citocromo P450

La formazione di enzimi CYP450 viene soppressa da livelli aumentati di citochine (ad es. IL-1) durante l'infiammazione cronica. Pertanto, è possibile prevedere che per un antagonista del recettore dell'IL-1, come l'anakinra, la formazione di enzimi CYP450 sia normalizzata durante il trattamento. Questo evento sarebbe clinicamente significativo per i substrati del CYP450 con un ristretto indice terapeutico (ad es. warfarin e fenitoina). Dopo l'inizio o la fine del trattamento con Kineret nei pazienti che assumono questi tipi di medicinali, può essere significativo considerare il monitoraggio

terapeutico dell'effetto o della concentrazione di questi prodotti ed è possibile che sia necessario aggiustare la dose individuale del medicinale.

Per informazioni sulle vaccinazioni vedere paragrafo 4.4.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

I dati relativi all'uso di anakinra in donne in gravidanza sono in numero limitato. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di anakinra durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

##### Allattamento

Non è noto se anakinra/metaboliti siano escreti nel latte materno. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. L'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con Kineret.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non pertinente.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### Riassunto del profilo di sicurezza

Negli studi controllati con placebo condotti su pazienti affetti da AR, le reazioni avverse osservate con Kineret con maggiore frequenza sono state reazioni nel sito di iniezione, da lievi a moderate nella maggior parte dei pazienti. Le reazioni nel sito di iniezione sono state la ragione più comune di abbandono dello studio da parte dei pazienti con AR trattati con Kineret. L'incidenza di reazioni avverse gravi negli studi sulla AR alla dose di Kineret raccomandata (100 mg/die) è risultata paragonabile a quella del placebo (7,1%, rispetto al 6,5% nel gruppo trattato con placebo). L'incidenza di infezioni gravi era superiore nei pazienti trattati con Kineret rispetto ai pazienti trattati con il placebo (l'1,8% contro lo 0,7%). La diminuzione dei neutrofili si riscontrava più di frequente nei pazienti trattati con Kineret rispetto al placebo.

I dati sulle reazioni avverse nei pazienti con CAPS si basano su uno studio open-label condotto su 43 pazienti con NOMID/CINCA trattati con Kineret per un massimo di 5 anni, con un'esposizione totale a Kineret di 159,8 anni-paziente. Durante lo studio di 5 anni 14 pazienti (32,6%) hanno riferito 24 eventi gravi. Undici eventi gravi in 4 (9,3%) pazienti sono stati considerati correlati a Kineret. Nessun paziente si è ritirato dal trattamento con Kineret in seguito a reazioni avverse.

I dati relativi agli eventi avversi nei pazienti con malattia di Still si basano su uno studio in parte in aperto e in parte in cieco, controllato verso placebo, condotto su 15 pazienti con SJIA trattati per un massimo di 1,5 anni. Inoltre, costituiscono dati di supporto le segnalazioni post-marketing degli eventi avversi e gli studi pubblicati.

I dati relativi agli eventi avversi nei pazienti con FMF si basano su segnalazioni post-marketing degli eventi avversi e su studi pubblicati.

Non vi è alcuna indicazione né da questi studi né dalle segnalazioni post-marketing delle reazioni avverse, che il profilo di sicurezza complessivo nei pazienti con CAPS, FMF o malattia di Still sia differente da quello dei pazienti con AR, tranne che per il rischio di sviluppare MAS nei pazienti con malattia di Still. La seguente tabella delle reazioni avverse si riferisce pertanto al trattamento con Kineret per AR, CAPS, FMF e malattia di Still.

##### Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono elencate in base alla classificazione per sistemi ed organi e alla categoria di frequenza MedDRA. Le categorie di frequenza sono definite usando la seguente convenzione: molto



comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100, < 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000, < 1/1000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). In ogni gruppo di frequenza le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

<b>Classificazione sistemica organica secondo MedDRA</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Effetto indesiderato</b>
Infezioni ed infestazioni	Comune ( $\geq 1/100, < 1/10$ )	Infezioni gravi
Patologie del sistema emolinfopoietico	Comune ( $\geq 1/100, < 1/10$ )	Neutropenia Trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario	Non comune ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ )	Reazioni allergiche, tra cui reazioni anafilattiche, angioedema, orticaria e prurito
Patologie del sistema nervoso	Molto comune ( $\geq 1/10$ )	Cefalea
Patologie epatobiliari	Non comune ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ )	Aumento degli enzimi epatici
	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)	Epatite non-infettiva
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune ( $\geq 1/10$ )	Reazione nel sito di iniezione
	Non comune ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ )	Eruzione cutanea
Esami diagnostici	Molto comune ( $\geq 1/10$ )	Aumento della colesterolemia

#### Infezioni gravi

L'incidenza di infezioni gravi negli studi sulla AR condotti alla dose raccomandata (100 mg/die) era 1,8% nei pazienti trattati con Kineret e 0,7% nei pazienti trattati con placebo. In osservazioni di durata fino a tre anni, il tasso di infezioni gravi è rimasto stabile nel tempo. Le infezioni osservate erano prevalentemente di natura batterica, ad es. celluliti, polmoniti e infezioni ossee e articolari. La maggior parte dei pazienti ha continuato a ricevere il medicinale in studio dopo la risoluzione dell'infezione.

In 43 pazienti con CAPS seguiti per un massimo di 5 anni, la frequenza delle infezioni gravi è stata pari a 0,1/anno e le più comuni sono state polmonite e gastroenterite. Kineret è stato temporaneamente sospeso in un paziente, tutti gli altri pazienti hanno proseguito il trattamento con Kineret durante le infezioni.

Tra i 15 pazienti con SJIA, seguiti per un massimo di 1,5 anni, un paziente ha manifestato un'epatite grave associata a un'infezione da citomegalovirus. Non vi è alcun indizio dall'esperienza post-marketing che il tipo e la severità delle infezioni nei pazienti con malattia di Still siano differenti da quelli dei pazienti con AR o CAPS.

Negli studi clinici e durante l'uso post-marketing sono stati osservati rari casi di infezioni opportunistiche causate da miceti, micobatteri, batteri e virus. Le infezioni osservate hanno interessato tutti gli apparati e sono state segnalate in pazienti trattati con Kineret in monoterapia o in associazione con un medicinale immunosoppressivo.

#### Neutropenia

Negli studi sull'AR controllati con placebo, il trattamento con Kineret era associato a una lieve diminuzione dei valori medi della conta totale dei globuli bianchi e della conta assoluta dei neutrofili (CAN). È stata riportata neutropenia (CAN  $< 1,5 \times 10^9/L$ ) nel 2,4% dei pazienti trattati con Kineret, rispetto allo 0,4% dei pazienti trattati con placebo. Nessuno di questi pazienti aveva infezioni gravi associate alla neutropenia.

In 43 pazienti con CAPS seguiti per un massimo di 5 anni è stata riferita neutropenia in 2 pazienti. Entrambi gli episodi di neutropenia si sono risolti nel tempo senza interrompere il trattamento con Kineret.

In 15 pazienti con SJIA, seguiti per un massimo di 1,5 anni, è stato segnalato un evento di neutropenia transitoria.

#### Trombocitopenia

Negli studi clinici condotti su pazienti con AR, è stata riferita trombocitopenia nell'1,9% dei pazienti trattati rispetto allo 0,3% nel gruppo placebo. Le trombocitopenie sono state lievi, con conte piastriniche  $> 75 \times 10^9/L$ . Trombocitopenie lievi sono state osservate anche nei pazienti con CAPS.

Durante l'uso post-marketing di Kineret è stata riferita trombocitopenia, incluse segnalazioni occasionali di trombocitopenia severa (conte piastriniche  $< 10 \times 10^9/L$ ).

#### Reazioni allergiche

Non comunemente, sono state riportate reazioni allergiche, tra cui reazioni anafilattiche, angioedema, orticaria, eruzioni cutanee e prurito con Kineret. La maggioranza di queste reazioni è stata esantemi maculo-papulari o eruzioni orticarioidi.

In 43 pazienti seguiti per un massimo di 5 anni, non si sono verificati eventi allergici gravi e nessun evento ha richiesto l'interruzione del trattamento con Kineret.

In 15 pazienti con SJIA, seguiti per un massimo di 1,5 anni, nessun evento allergico è stato grave e nessun evento ha richiesto l'interruzione del trattamento con Kineret.

In 12 pazienti con FMF trattati per 4 mesi con Kineret in uno studio randomizzato controllato pubblicato, nessun evento allergico è stato riportato come serio e nessun evento ha richiesto l'interruzione del trattamento con Kineret.

#### Immunogenicità

Negli studi clinici sulla AR, fino al 3% dei pazienti adulti sono risultati positivi, almeno una volta durante lo studio, al test per la ricerca di anticorpi neutralizzanti anti-anakinra. La positività anticorpale era solitamente transitoria e non associata a reazioni cliniche avverse o ad una diminuzione dell'efficacia. Inoltre, in uno studio clinico il 6% degli 86 pazienti pediatrici con JIA, tra cui nessuno dei 15 pazienti con sottotipo SJIA, sono risultati positivi, almeno una volta, durante lo studio, al test per la ricerca di anticorpi neutralizzanti anti-anakinra.

La maggioranza dei pazienti con CAPS nello studio 03-AR-0298 hanno sviluppato anticorpi contro il farmaco anakinra. Questo evento non è risultato associato ad affetti clinicamente significativi sulla farmacocinetica, l'efficacia o la sicurezza.

#### Eventi epatici

In studi clinici sono stati osservati incrementi transitori degli enzimi epatici. Questi incrementi non sono stati associati a segni o sintomi di danno epatocellulare, tranne che in un paziente affetto da SJIA che ha manifestato un'epatite grave associata a un'infezione da citomegalovirus.

Durante l'utilizzo dopo l'immissione in commercio sono state ricevute segnalazioni di casi isolati indicanti epatite non infettiva. Gli eventi epatici durante l'utilizzo successivo all'immissione in commercio sono stati prevalentemente riferiti in pazienti trattati per la malattia di Still e in pazienti con fattori predisponenti, ad es. pregressi aumenti delle transaminasi prima del trattamento con Kineret.

#### Reazioni nel sito di iniezione

Le reazioni al sito di iniezione generalmente compaiono entro 2 settimane di terapia e scompaiono entro 4-6 settimane. L'insorgenza di reazioni nel sito di iniezione, in pazienti che non avevano precedentemente riportato tali reazioni, non era comune dopo il primo mese di terapia.

Nei pazienti con AR le reazioni avverse più comuni e più costantemente riportate, correlate al trattamento con Kineret, sono le reazioni nel sito di iniezione. La maggior parte (95%) di tali reazioni era di intensità da lieve a moderata. Le reazioni erano tipicamente caratterizzate da una o più delle seguenti manifestazioni: eritema, ecchimosi, infiammazione e dolore. Alla dose di 100 mg/die, il 71% dei pazienti con AR ha sviluppato una reazione nel sito di iniezione, rispetto al 28% dei pazienti trattati con placebo.

Nei 43 pazienti con CAPS seguiti per un massimo di 5 anni, nessun paziente ha interrotto in maniera permanente o temporanea il trattamento con Kineret in seguito a reazioni al sito di iniezione.

In 15 pazienti con SJIA, seguiti per un massimo di 1,5 anni, le reazioni avverse correlate al trattamento più comuni e segnalate regolarmente, associate al trattamento con Kineret, sono state le reazioni nel sito di iniezione. Uno dei 15 pazienti ha interrotto il trattamento a causa di reazioni nel sito di iniezione.

Nei pazienti con FMF, i tipi e le frequenze delle reazioni al sito di iniezione sono simili a quelli osservati nella AR e nella SJIA. Interruzioni a causa di reazioni al sito di iniezione si sono verificate anche in pazienti con FMF.

#### Aumento della colesterolemia

Negli studi clinici sulla AR, in 775 pazienti trattati con somministrazioni quotidiane di Kineret a una dose di 30 mg, 75 mg, 150 mg, 1 mg/kg o 2 mg/kg è stato osservato un aumento compreso tra il 2,4% e il 5,3% nei livelli di colesterolo totale 2 settimane dopo l'inizio del trattamento con Kineret, senza una correlazione dose-risposta. Un andamento simile è stato osservato dopo 24 settimane di trattamento con Kineret. Il trattamento con placebo (n=213) ha determinato una riduzione di circa il 2,2% nei livelli di colesterolo totale alla settimana 2 e del 2,3% alla settimana 24. Non sono disponibili dati sul colesterolo LDL o HDL.

#### Popolazione pediatrica

Kineret è stato studiato in 36 pazienti con CAPS, 15 pazienti con SJIA e 71 pazienti con altre forme di JIA, di età compresa tra gli 8 mesi e <18 anni per un periodo massimo di 5 anni. Fatta eccezione per le infezioni e i sintomi correlati che sono stati segnalati con maggiore frequenza nei pazienti di età inferiore ai 2 anni, il profilo di sicurezza è risultato simile in tutti i gruppi di età di pazienti pediatrici. Il profilo di sicurezza nei pazienti pediatrici è risultato simile a quello osservato nelle popolazioni adulte e non sono state riscontrate nuove reazioni avverse clinicamente rilevanti.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

## **4.9 Sovradosaggio**

Nel corso degli studi clinici non sono state osservate tossicità dose-limitanti. Negli studi sulla sepsi, 1.015 pazienti hanno ricevuto Kineret a dosi fino ad un massimo di 2 mg/kg/ora e.v. (~35 volte la dose raccomandata nella AR) per un periodo di trattamento di 72 ore. Il profilo degli eventi avversi derivato da questi studi non mostra, nel complesso, differenze rispetto a quanto osservato negli studi sull'artrite reumatoide.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: immunosoppressori, inibitori dell'interleuchina, codice ATC: L04AC03

### Meccanismo d'azione

Anakinra neutralizza l'attività biologica dell'interleuchina-1 $\alpha$  (IL-1 $\alpha$ ) e dell'interleuchina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) mediante inibizione competitiva del loro legame ai recettori di tipo I dell'interleuchina-1 (IL-1RI). L'interleuchina-1 (IL-1) è una citochina proinfiammatoria fondamentale che media numerose risposte cellulari, comprese quelle importanti nell'infiammazione sinoviale.

### Effetti farmacodinamici

IL-1 è riscontrabile nel plasma e nel liquido sinoviale dei pazienti affetti da artrite reumatoide ed è stata descritta una correlazione fra le concentrazioni di IL-1 nel plasma e l'attività della malattia. Anakinra inibisce le risposte indotte da IL-1 *in vitro*, compresa l'induzione di ossido nitrico e di prostaglandina E<sub>2</sub> e/o la produzione di collagenasi da parte delle cellule sinoviali, dei fibroblasti e dei condrociti.

Mutazioni spontanee nel gene CIAS1/NLRP3 sono state identificate in una maggioranza dei pazienti con CAPS. Il gene CIAS1/NLRP3 codifica per la criopirina, un componente dell'inflammasoma. L'inflammasoma attivato causa maturazione proteolitica e secrezione di IL-1 $\beta$ , che ha un ampio spettro di effetti tra cui l'infiammazione sistemica. I pazienti CAPS non trattati sono caratterizzati da CRP, SAA e IL-6 aumentati rispetto ai livelli sierici normali. La somministrazione di Kineret determina una riduzione nei reagenti della fase acuta ed è stata osservata una riduzione nel livello di espressione di IL-6. I ridotti livelli proteici di fase acuta vengono osservati entro le prime settimane di trattamento.

Nei pazienti con FMF, la mutazione del gene MEFV che codifica per la pirina determina il malfunzionamento e la sovrapproduzione dell'interleuchina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) nell'inflammasoma dell'FMF. La FMF non trattata è caratterizzata da CRP e SAA aumentati. La somministrazione di Kineret determina una riduzione nei reagenti della fase acuta (ad es. CRP e SAA).

Oltre all'artrite di vario grado, la malattia di Still è caratterizzata da segni di infiammazione sistemica come picchi di febbre, eruzione cutanea, epatosplenomegalia, sierosite e aumento delle proteine di fase acuta indotte dall'IL-1. A livello sistemico, l'IL-1 induce la risposta febbrile ipotalamica e promuove l'iperalgia. Il ruolo dell'IL-1 nella patogenesi della malattia di Still è stato dimostrato in studi *ex vivo* e di espressione genica.

### Efficacia e sicurezza clinica nella AR

La sicurezza e l'efficacia di anakinra in combinazione con il metotrexato sono state dimostrate in 1.790 pazienti con AR di età  $\geq$  18 anni a vari livelli di gravità della malattia.

Una risposta clinica ad anakinra era generalmente evidente entro 2 settimane dall'inizio del trattamento, ed era mantenuta continuando la somministrazione di anakinra. Una risposta clinica massimale si osservava generalmente entro 12 settimane dall'inizio del trattamento.

Il trattamento con anakinra e metotrexato in associazione dimostra una riduzione statisticamente e clinicamente significativa dei segni e dei sintomi dell'AR in pazienti che hanno presentato una risposta inadeguata al solo metotrexato (38% vs. 22% di pazienti responsivi secondo i criteri ACR<sub>20</sub>). Sono stati osservati notevoli miglioramenti a livello del dolore, del numero di articolazioni dolenti, della capacità funzionale (punteggio HAQ), dei reattanti della fase acuta e della valutazione globale da parte del medico e del paziente.

In uno studio clinico con anakinra sono stati effettuati esami radiografici che non hanno mostrato effetti deleteri a carico della cartilagine articolare.

### Efficacia e sicurezza clinica nella CAPS

La sicurezza e l'efficacia di Kineret sono state dimostrate nei pazienti con CAPS con gradi variabili di gravità della malattia. In uno studio clinico comprendente 43 pazienti adulti e pediatrici (36 pazienti di età compresa tra 8 mesi e < 18 anni) con CAPS grave (NOMID/CINCA e MWS), è stata osservata una

risposta clinica all'anakinra entro 10 giorni dall'avvio del trattamento in tutti i pazienti e la stessa è stata conservata per un periodo fino a 5 anni con la somministrazione continuata di Kineret.

Il trattamento con Kineret riduce significativamente le manifestazioni della CAPS, tra cui una riduzione nella frequenza di sintomi come febbre, eruzione cutanea, dolore articolare, cefalea, spessatezza e arrossamento degli occhi. Si osservano una riduzione rapida e sostenuta nei livelli dei biomarcatori infiammatori, di amiloide sierica A (SAA), proteina C reattiva (CRP) e velocità di sedimentazione eritrocitaria (VES) e una normalizzazione delle alterazioni ematologiche infiammatorie. Nella forma grave della CAPS, il trattamento a lungo termine migliora le manifestazioni organiche infiammatorie sistemiche dell'occhio, dell'orecchio interno e del SNC. L'udito e l'acuità visiva non si deteriorano ulteriormente durante il trattamento con anakinra.

L'analisi degli eventi avversi dovuti al trattamento classificati in base alla presenza della mutazione CIAS1 ha evidenziato che non vi erano differenze importanti tra i gruppi CIAS1 e non-CIAS1 nei tassi globali di segnalazione di eventi avversi, rispettivamente pari a 7,4 e 9,2. Tassi simili sono stati ottenuti per i gruppi al livello SOC, tranne per le patologie dell'occhio con 55 eventi avversi (tasso 0,5), di cui 35 casi di iperemia oculare (che può anche essere un sintomo della CAPS) nel gruppo CIAS1 e 4 eventi avversi nel gruppo non-CIAS1 (tasso 0,1).

#### Efficacia e sicurezza clinica nella FMF

La sicurezza e l'efficacia di Kineret nel trattamento di pazienti con FMF resistente alla colchicina sono state dimostrate in uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo pubblicato, con un periodo di trattamento di 4 mesi. Gli esiti primari di efficacia erano il numero di attacchi al mese e il numero di pazienti con una media di <1 attacco al mese. Sono stati arruolati 25 pazienti con FMF resistente alla colchicina, 12 randomizzati a ricevere Kineret e 13 a ricevere placebo. Il numero medio di attacchi per paziente al mese era significativamente inferiore in quelli che ricevevano Kineret (1,7) rispetto al placebo (3,5). Il numero di pazienti con <1 attacco al mese era significativamente più alto nel gruppo Kineret, 6 pazienti, rispetto a nessuno nel gruppo placebo.

Altri dati pubblicati nei pazienti con FMF intolleranti alla colchicina o con FMF resistente alla colchicina dimostrano che l'effetto clinico di Kineret è evidente in entrambi i sintomi clinici degli attacchi nonché nei livelli ridotti dei marcatori infiammatori, come CRP e SAA. Negli studi pubblicati, il profilo di sicurezza di anakinra nei pazienti con FMF era generalmente simile a quello osservato in altre indicazioni.

#### Efficacia e sicurezza clinica nella malattia di Still

La sicurezza e l'efficacia sono state dimostrate in uno studio pubblicato randomizzato, controllato, condotto su 24 pazienti con SJIA trattati con Kineret per un massimo di 1 anno. Dopo una fase in cieco di 1 mese, 8 pazienti su 12 del gruppo trattato con Kineret sono risultati *responder* secondo i criteri ACRpedi30 modificati, in confronto a 1 paziente su 12 del gruppo placebo. Nello stesso punto temporale, 7 soggetti su 12 del gruppo trattato con Kineret sono stati classificati come *responder* secondo i criteri ACRpedi50 e 5 su 12 secondo i criteri ACRpedi70, in confronto a nessun soggetto del gruppo placebo. Sedici pazienti hanno completato la successiva fase in aperto e, su 7 *responder* al mese 12, 6 avevano interrotto il trattamento con glucocorticoidi e in 5 di essi la malattia risultava inattiva.

In uno studio pubblicato prospettico, non controllato, osservazionale, di coorte, condotto su 20 pazienti con SJIA di nuovo esordio, Kineret è stato usato come terapia iniziale dopo una mancata risposta ai FANS, ma prima dell'uso di DMARD, glucocorticoidi sistemici o altri agenti biologici. Il trattamento con Kineret ha portato alla normalizzazione della temperatura corporea in 18 pazienti su 20. A 1 anno di follow-up, 18 pazienti su 20 presentavano almeno una risposta secondo i criteri ACRpedi70 adattati e in 17 pazienti su 20 è stata riscontrata una risposta secondo i criteri ACRpedi90 adattati e la malattia è risultata inattiva.

La sicurezza e l'efficacia di Kineret in confronto ai DMARD sono state descritte in uno studio pubblicato di 24 settimane, multicentrico, randomizzato, in aperto, condotto su 22 pazienti con AOSD refrattaria dipendente dai glucocorticoidi. Alla settimana 24, 6 pazienti su 12 trattati con anakinra

presentavano remissione, in confronto a 2 pazienti su 10 trattati con DMARD. Durante una fase di estensione in aperto è stato consentito il passaggio o il trattamento aggiuntivo con il farmaco di confronto in assenza di miglioramento entro 24 settimane. Diciassette pazienti hanno completato la fase di estensione in aperto (settimana 52) e di questi 7 pazienti su 14 trattati con Kineret e 2 pazienti su 3 trattati con DMARD erano in remissione in quel punto temporale.

Altri dati pubblicati sulla malattia di Still indicano che Kineret induce una rapida risoluzione dei segni sistemici come febbre, eruzione cutanea e aumento delle proteine di fase acuta. In molti casi, la dose di glucocorticoidi può essere ridotta dopo l'inizio della terapia con Kineret.

#### Popolazione pediatrica

Nel complesso, il profilo di efficacia e sicurezza di Kineret è comparabile nei pazienti in età adulta e pediatrica affetti da CAPS o malattia di Still.

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Kineret in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per la CAPS e la AR (AIG) (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

#### Sicurezza nei pazienti pediatrici con AR (AIG)

Kineret è stato studiato in uno studio singolo, randomizzato, in cieco, multicentrico su 86 pazienti affetti da forma poliarticolare della AIG (età 2-17 anni) a cui veniva somministrata una dose di 1 mg/kg per via sottocutanea al giorno, fino a una dose massima di 100 mg. I 50 pazienti che avevano ottenuto una risposta clinica dopo un periodo di run-in aperto di 12 settimane sono stati randomizzati a Kineret (25 pazienti) o al placebo (25 pazienti), somministrati quotidianamente per altre 16 settimane. Un sottogruppo di questi pazienti ha continuato il trattamento aperto con Kineret per 1 anno in uno studio di estensione complementare. In questi studi è stato osservato un profilo di eventi avversi simile a quello osservato nei pazienti adulti con AR. I dati di questo studio sono insufficienti per dimostrare l'efficacia e, pertanto, Kineret non è consigliato per l'uso pediatrico nella AIG.

#### Immunogenicità

Vedere paragrafo 4.8.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

La biodisponibilità assoluta di anakinra in seguito all'iniezione sottocutanea di 70 mg in bolo in soggetti sani (n = 11) è pari al 95%. Il processo di assorbimento costituisce il fattore che limita la velocità di scomparsa di anakinra dal plasma in seguito a iniezione sottocutanea. In soggetti con artrite reumatoide, la concentrazione massima di anakinra nel plasma si verificava 3-7 ore dopo la somministrazione sottocutanea di dosi clinicamente rilevanti (1-2 mg/kg; n = 18). La concentrazione di plasma si è ridotta senza una fase di distribuzione discernibile e l'emivita terminale era di 4-6 ore. Nei pazienti con artrite reumatoide non si è osservato un accumulo imprevisto di anakinra in seguito a somministrazioni sottocutanee giornaliere per un periodo massimo di 24 settimane. Le stime medie (SD) della clearance (CL/F) e del volume di distribuzione (Vd/F) per l'analisi dei dati della popolazione tratti da due studi di farmacocinetica in 35 pazienti con AR sono stati rispettivamente pari a 105(27) mL/min e 18,5(11) L. I dati umani e animali hanno dimostrato che il rene è il principale organo responsabile dell'eliminazione dell'anakinra. La clearance dell'anakinra nei pazienti con AR aumentava all'aumentare della clearance della creatinina.

L'influenza delle covariate demografiche sulla farmacocinetica di anakinra è stata studiata utilizzando un'analisi farmacocinetica di popolazione comprendente 341 pazienti che ricevevano iniezioni sottocutanee giornaliere di anakinra alle dosi di 30, 75 e 150 mg per un periodo massimo di 24 settimane. La clearance stimata per anakinra aumentava all'aumentare della clearance della creatinina e del peso corporeo. L'analisi farmacocinetica di popolazione ha dimostrato che il valore medio di clearance plasmatica in seguito a somministrazione sottocutanea in bolo era superiore del 14% circa negli uomini rispetto alle donne, e del 10% circa nei soggetti di età inferiore a 65 anni, rispetto ai soggetti di età maggiore o uguale a 65 anni. Tuttavia, dopo aver aggiustato i valori per la

clearance della creatinina e per il peso corporeo, il sesso e l'età non risultavano fattori significativi per la clearance plasmatica media. Non sono necessari aggiustamenti della dose in base all'età o al sesso.

In generale, la farmacocinetica nei pazienti con CAPS è simile a quella dei pazienti con AR. Nei pazienti con CAPS è stata osservata un'approssimativa linearità di dose con una leggera tendenza a un aumento superiore a quello proporzionale. Non sono disponibili dati di farmacocinetica nei bambini di età < 4 anni, ma esiste un'esperienza clinica dagli 8 mesi di età e quando la somministrazione viene avviata alla dose giornaliera raccomandata di 1-2 mg/kg, non sono stati individuati rischi particolari per la sicurezza. Non sono disponibili dati di farmacocinetica nei pazienti anziani con CAPS. È stata dimostrata distribuzione nel liquido cerebrospinale.

La concentrazione mediana di anakinra allo stato stazionario, normalizzata rispetto alla dose, in pazienti con SJIA per un periodo di 28 settimane, è stata paragonabile a quella osservata in pazienti con AR.

#### Compromissione epatica

È stato condotto uno studio comprendente 12 pazienti con disfunzione epatica (Classe di Child-Pugh B) a cui è stata somministrata una dose singola di 1 mg/kg per via endovenosa. I parametri di farmacocinetica non sono risultati sostanzialmente differenti dai volontari sani, salvo una riduzione nella clearance di circa il 30% rispetto ai dati tratti da uno studio con volontari sani. Una riduzione corrispondente nella clearance della creatinina è stata osservata nella popolazione con compromissione epatica. Allo stesso modo, la riduzione nella clearance è molto probabilmente spiegabile con una riduzione della funzionalità renale in questa popolazione. Questi dati supportano il fatto che non occorre un aggiustamento di dose per i pazienti con disfunzione epatica della Classe di Child-Pugh B. Vedere il paragrafo 4.2.

#### Compromissione renale

La clearance plasmatica media di Kineret nei soggetti con compromissione renale lieve (clearance della creatinina 50-80 mL/min) e moderata (clearance della creatinina 30-49 mL/min) è risultata rispettivamente ridotta del 16% e del 50%. Nella compromissione renale grave e nella malattia renale in fase terminale (clearance della creatinina < 30 mL/min), la clearance plasmatica media si riduceva rispettivamente del 70% e del 75%. Meno del 2,5% della dose di Kineret somministrata veniva eliminata dall'emodialisi o dalla dialisi peritoneale ambulatoriale continua. Questi dati supportano il fatto che non occorrono aggiustamenti di dose per i pazienti con compromissione renale lieve (CLcr 50 - 80 mL/minuto). Vedere il paragrafo 4.2.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Anakinra non ha evidenziato alcun effetto sulla fertilità, sullo sviluppo iniziale, sullo sviluppo embriofetale o sullo sviluppo peri- e post-natale nel ratto a dosi fino a 100 volte la dose raccomandata nell'uomo (2 mg/kg/giorno). Non è stato osservato alcun effetto sullo sviluppo embriofetale nel coniglio a dosi pari a 100 volte la dose raccomandata nell'uomo.

In una serie standard di test destinata a identificare i rischi relativi al DNA, anakinra non ha indotto mutazioni geniche delle cellule di batteri o mammiferi, né ha aumentato l'incidenza di anomalie cromosomiche o di micronuclei nelle cellule midollari del topo. Non sono stati effettuati studi a lungo termine per valutare il potenziale cancerogeno di anakinra. I dati di studi condotti su topi con sovraespressione di IL-1ra e su topi mutanti "knock-out" per IL-1ra, non hanno indicato alcun aumento del rischio di sviluppo di tumori.

Uno studio formale tossicologico e tossicocinetico di interazione nel ratto non ha evidenziato che Kineret alteri il profilo tossicologico o farmacocinetico del metotrexato.

I ratti giovani trattati con dosi fino a 100 volte la dose nell'uomo dal giorno 7 postpartum fino all'adolescenza non hanno presentato alcun segno di effetti avversi del trattamento.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Acido citrico anidro  
Sodio cloruro  
Disodio edetato diidrato  
Polisorbato 80  
Sodio idrossido  
Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C).  
Non congelare.  
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per un uso ambulatoriale, Kineret può essere tolto dal frigorifero, a temperatura non superiore a 25 °C, per 12 ore e senza superare la data di scadenza. Trascorso questo periodo di tempo, il prodotto non deve essere rimesso in frigorifero e deve essere eliminato.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

0,67 mL di soluzione iniettabile in una siringa preriempita graduata (vetro di Tipo I) munita di stantuffo con tappo in gomma bromobutilica ed un ago da 29 gauge. La siringa preriempita è dotata di una protezione esterna in plastica rigida per l'ago, collegata al cappuccio interno dell'ago. Nessuno dei componenti della siringa o del cappuccio dell'ago sono fatti con lattice di gomma naturale.

Confezioni da 1, 7 o 28 pezzi (confezione multipla contenente 4 scatole di 7 siringhe preriempite).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Kineret è una soluzione sterile priva di conservanti. Solo per somministrazione singola.

Non agitare. Lasciare che la siringa preriempita raggiunga la temperatura ambiente prima di iniettarne il contenuto.

Prima della somministrazione, esaminare la soluzione per eventuale presenza di particolati e di decolorazione. Solo soluzioni limpide, da incolore a lattescenti, che possono contenere particolati amorfi di prodotto, da traslucidi a lattescenti, devono essere iniettate.

La presenza di questi particolati non ha effetto sulla qualità del prodotto.

La siringa preriempita è destinata a un uso singolo. Smaltire il medicinale non utilizzato.  
Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.



**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/02/203/005 - 1 pezzo  
EU/1/02/203/006 - 7 pezzi  
EU/1/02/203/007 - 28 pezzi

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 8 marzo 2002  
Data del rinnovo più recente: 20 marzo 2007

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

## ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E  
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI  
LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E  
UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI  
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN  
COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA  
L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

### Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Dr. Boehringer-Gasse 5-11  
A-1121 Vienna  
Austria

Pfizer Health AB  
Mariefredsvägen 37  
SE-645 41 Strängnäs  
Svezia

### Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

### • **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

### • **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio)

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima del lancio di Kineret per la nuova indicazione “malattia di Still” in ogni Stato membro, il titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) deve concordare il contenuto e il formato del programma educativo, inclusi i mezzi di comunicazione, le modalità di distribuzione e qualsiasi altro aspetto del programma, con l’Autorità nazionale competente.

Gli obiettivi principali del programma sono i seguenti: fornire informazioni sul modo di somministrazione e aumentare la consapevolezza del rischio potenziale di sindrome da attivazione macrofagica (MAS) e del rischio potenziale di infezioni gravi.

Il titolare dell’AIC è tenuto a garantire che, in ogni Stato membro in cui viene distribuito Kineret, tutti gli operatori sanitari e i pazienti/le persone che si prendono cura che verosimilmente prescriveranno o useranno Kineret abbiano accesso a/ricevano il seguente pacchetto educativo:

- Materiale educativo per i medici
- Pacchetto informativo per i pazienti e le persone che si prendono cura

**Il materiale educativo per i medici** dovrà includere:

- Il riassunto delle caratteristiche del prodotto
- La guida per gli operatori sanitari

La guida per gli operatori sanitari dovrà contenere i seguenti elementi essenziali:

- L’importanza di spiegare l’uso della siringa e la corretta tecnica di iniezione ai pazienti e/o alle persone che si prendono cura
- L’informazione che è sconsigliato iniziare il trattamento con Kineret in pazienti con infezione in atto
- Informazioni sulla sindrome da attivazione macrofagica (MAS) in pazienti che ricevono il prodotto per il trattamento della malattia di Still
- L’importanza di fornire ai pazienti e/o alle persone che si prendono cura il materiale educativo

**Il pacchetto informativo per i pazienti e le persone che si prendono cura** dovrà contenere:

- Il foglio illustrativo per il paziente
- La guida per il paziente e la persona che si prende cura
- La scheda promemoria per il paziente

La guida per il paziente e la persona che si prende cura dovrà contenere i seguenti elementi fondamentali:

- Istruzioni sull’uso della siringa
- Istruzioni sulle corrette procedure di iniezione e smaltimento delle siringhe usate
- Gestione delle reazioni al sito di iniezione

La scheda promemoria per il paziente dovrà contenere i seguenti messaggi fondamentali:

- Identificazione del paziente
- Dati di contatto del medico
- La dose prescritta di Kineret
- I segni precoci indicativi di MAS
- Una descrizione dei segni di infezione grave