

DODATAK I
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Kineret 100 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki.

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

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

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija).

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

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

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

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje Kineretom treba započeti i nadzirati liječnik specijalist iskusan u dijagnosticiranju i liječenju reumatoidnog artritisa.

Doziranje

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

Starija populacija (≥ 65 godina)

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

Pedijatrijska populacija (< 18 godina)

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

Oštećenje jetre

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pughov stadij B). Kineret treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s teškim oštećenjem jetre.

Oštećenje bubrega

Kineret se ne smije primjenjivati u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega ($CL_{cr} < 30$ ml/minuti) (vidjeti dio 4.3). Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim oštećenjem bubrega (CL_{cr} 50 do 80 ml/minuti). U odsutnosti odgovarajućih podataka, Kineret treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega (CL_{cr} 30 do 50 ml/minuti).

Način primjene

Kineret se primjenjuje supkutanom injekcijom.

Kineret se isporučuje spreman za primjenu u napunjenoj štrcaljki. Napunjenu štrcaljku ne smije se tresti. Upute za uporabu i rukovanje nalaze se u dijelu 6.6.

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

4.3 Kontraindikacije

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

Kineret se ne smije primjenjivati u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega ($CL_{cr} < 30$ ml/minuti) (vidjeti dio 4.2).

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

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Alergijske reakcije

Alergijske reakcije, uključujući anafilaktičke reakcije i angioedem prijavljene su manje često. Većina ovih reakcija bili su makulopapularni ili urtikarijski osipi. U slučaju teške alergijske reakcije, primjenu Kinereta treba prekinuti i započeti s odgovarajućim liječenjem.

Hepatički događaji

U kliničkim ispitivanjima provedenim u bolesnika s RA i CAPS-om (periodični sindromi povezani s kriopirinom od engl. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes*) manje često su zabilježena prolazna povećanja razine jetrenih enzima. Povećanja nisu bila povezana sa znakovima ili simptomima hepatocelularnog oštećenja. Tijekom postmarketinške uporabe prijavljeni su pojedinačni slučajevi neinfektivnog hepatitisa. Hepatički događaji tijekom postmarketinške uporabe zabilježeni su uglavnom u bolesnika s predispozicijom, npr. s poviješću povišene transaminaze prije početka liječenja Kineretom.

Djelotvornost i sigurnost Kinereta u bolesnika s vrijednostima $AST/ALT \geq 1,5$ x u odnosu na gornju granicu normale nije ocijenjena.

Ozbiljne infekcije

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

Sigurnost i djelotvornost Kinereta u bolesnika s kroničnim infekcijama nije procjenjivana.

Liječenje Kineretom ne smije se započinjati u bolesnika s aktivnim infekcijama. Liječenje Kineretom treba prekinuti ako dođe do razvoja teške infekcije.

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

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

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

Neutropenija

U ispitivanjima kontroliranim placebom Kineret je često bio povezan s neutropenijom ($ABN < 1,5 \times 10^9/l$) u bolesnika s RA. Za više informacija o neutropeniji vidjeti dio 4.8.

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

Imunosupresija

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

Cijepljenja

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

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

Starija populacija (≥ 65 godina)

U kliničkim ispitivanjima proučavana su 752 bolesnika u dobi od ≥ 65 godina, uključujući 163 bolesnika u dobi od ≥ 75 godina. Nije primijećena ukupna razlika u sigurnosti ili djelotvornosti između ovih bolesnika i mlađih bolesnika. S obzirom na povećanu incidenciju infekcija u starije populacije općenito, u liječenju starijih bolesnika potreban je oprez.

Istodobno liječenje Kineretom i antagonistima TNF-a

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

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

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po 100 mg doze, tj. u osnovi ne sadrži natrij.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

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

Istodobno liječenje Kineretom i antagonistima TNF-a

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

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

Supstrati citokroma P450

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

Za informacije o cijepljenju, vidjeti dio 4.4.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Podaci o primjeni anakinre u trudnoći su ograničeni. Međutim, provedene su reproduktivne studije s Kineretom na štakorima i kunićima u dozama do 100 puta većim od humanih doza za RA te je otkriveno da nema dokaza oštećenja plodnosti ili štete za fetus.

Kineret se ne preporučuje tijekom trudnoće te u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

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

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nije značajno.

4.8 Nuspojave

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

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

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

Ozbiljne infekcije

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

Nije bilo smrtnih slučajeva kao posljedica ozbiljnih infekcija u bolesnika s RA.

U kliničkim ispitivanjima i postmarketinškom iskustvu primijećene su u rijetkim slučajevima oportunističke infekcije koje su uključivale gljivične, mikobakterijske, bakterijske i virusne patogene. Infekcije su zabilježene u svim organskim sustavima te su prijavljene u bolesnika koji su primali samo Kineret ili Kineret u kombinaciji s imunosupresivnim lijekovima.

Neutropenija

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

Trombocitopenija

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

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

Maligne bolesti

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

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

Alergijske reakcije

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

Imunogenost

U kliničkim ispitivanjima do 3% testiranih odraslih bolesnika su bili seropozitivni najmanje jednom tijekom ispitivanja na protutijela sposobna za neutralizaciju bioloških učinaka anakinre. Pojava protutijela bila je tipično prolazna i nije bila povezana s kliničkim nuspojavama ili smanjenjem djelotvornosti. Dodatno, u kliničkom se ispitivanju 6% pedijatrijskih bolesnika pokazalo seropozitivno najmanje jednom tijekom ispitivanja na protutijela sposobna za neutralizaciju bioloških učinaka anakinre.

Hepatički događaji

U kliničkim ispitivanjima u bolesnika s RA manje često su zabilježena prolazna povećanja razine jetrenih enzima. Povećanja nisu bila povezana sa znakovima ili simptomima hepatocelularnog oštećenja. Tijekom postmarketinške uporabe prijavljeni su pojedinačni slučajevi neinfektivnog hepatitisa. Hepatički događaji tijekom postmarketinške uporabe zabilježeni su uglavnom u bolesnika s predispozicijom, npr. s anamnezom povišene transaminaze prije početka liječenja Kineretom.

Reakcije na mjestu primjene

Najčešće i dosljedno prijavljene nuspojave povezane s liječenjem Kineretom bile su reakcije na mjestu primjene (ISR). Većina (95%) ISR bila je prijavljena kao blaga do umjerena. Reakcije su tipično bile obilježene jednom ili više sljedećih pojava: eritem, ekhimoza, upala i bol. Pri dozi od 100 mg/dnevno, 71% bolesnika imalo je ISR u usporedbi s 28% bolesnika koji su primali placebo. ISR se tipično javljaju unutar 2 tjedna liječenja i povlače unutar 4 do 6 tjedana. Razvoj ISR u bolesnika koji nisu prethodno imali reakcije bio je manje čest nakon prvog mjeseca terapije.

Povišen kolesterol u krvi

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

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

4.9 Predoziranje

Tijekom kliničkih ispitivanja nije primijećena dozno-limitirajuća toksičnost u bolesnika s RA.

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

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

Anakinra neutralizira biološku aktivnost interleukina-1 α (IL-1 α) i interleukina-1 β (IL-1 β) kompetitivnom inhibicijom njihova vezivanja na receptor interleukina1 tipa I (IL-1RI). Interleukin-1 (IL-1) je glavni proupalni citokin koji posreduje u mnogim staničnim odgovorima uključujući one važne u upali sinovije.

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

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

Klinička djelotvornost i sigurnost

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

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

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

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

Sigurnost u pedijatrijskih bolesnika s RA (JIA)

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

Imunogenost

Vidjeti dio 4.8.

5.2 Farmakokinetička svojstva

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

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

Oštećenje jetre

Provedeno je ispitivanje u 12 ispitanika s poremećajem jetrene funkcije (Child-Pughov stadij B) koji su primili jednokratnu dozu od 1 mg/kg intravenski. Farmakokinetički se parametri nisu značajno razlikovali od onih u zdravih dobrovoljaca, osim približno 30% slabijeg klirensa u usporedbi sa zdravim dobrovoljcima. Sukladno tome utvrđen je smanjeni klirens kreatinina u populaciji s dekompenzacijom jetre. Iz toga se može zaključiti da je smanjenje klirensa posljedica smanjene bubrežne funkcije u toj populaciji. Ti podaci potvrđuju da nije potrebna prilagodba doze za bolesnike s poremećajem jetrene funkcije Child-Pughovog stadija B. Vidjeti dio 4.2.

Oštećenje bubrega

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

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

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

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

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

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C-8°C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom spremniku radi zaštite od svjetlosti.

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

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

0,67 ml otopine za injekciju u napunjenoj štrcaljki (staklo tipa I) sa čepom klipa (bromobutilna guma) i igla od 29 G. Napunjena štrcaljka ima pričvršćen vanjski kruti plastični štitičnik igle na unutarnji pokrov igle. Nijedna komponenta štrcaljke niti štitičnika igle ne sadrži lateks prirodnu gumu.

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

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja..

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

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

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

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

Prisutnost ovih čestica ne utječe na kakvoću lijeka.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

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

EU/1/02/203/001 – pakiranje od 1
EU/1/02/203/002 – pakiranje od 7
EU/1/02/203/003 – pakiranje od 28

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

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

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

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

1. NAZIV LIJEKA

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

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

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

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija).

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

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

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

Kineret je indiciran u odraslih, adolescenata, djece i dojenčadi u dobi od 8 mjeseci i starije s tjelesnom težinom od najmanje 10 kg ili više za liječenje periodičnih sindroma povezanih s kriopirinom (engl. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes - CAPS*), uključujući:

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

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje Kineretom treba započeti i nadzirati liječnik specijalist iskusan u dijagnosticiranju i liječenju reumatoidnog artritisa odnosno CAPS-a.

Doziranje

RA: Odrasli

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

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

Početna doza:

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

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

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

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

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

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

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

Starija populacija (≥ 65 godina)

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

Podaci za starije osobe s CAPS-om su ograničeni. Ne očekuje se potreba za prilagodbom doze.

Pedijatrijska populacija (<18 godina)

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

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

Oštećenje jetre

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pughov stadij B). Kineret treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s teškim oštećenjem jetre.

Oštećenje bubrega

Kineret se ne smije primjenjivati u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega ($CL_{cr} < 30$ ml/minuti) (vidjeti dio 4.3). Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim oštećenjem bubrega (CL_{cr} 50 do 80 ml/minuti). U odsutnosti odgovarajućih podataka, Kineret treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega (CL_{cr} 30 do 50 ml/minuti).

Način primjene

Kineret se primjenjuje supkutanom injekcijom.

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

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

4.3 Kontraindikacije

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

Kineret se ne smije primjenjivati u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega ($CL_{cr} < 30$ ml/minuti) (vidjeti dio 4.2).

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

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Alergijske reakcije

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

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

Hepatički događaji

U kliničkim ispitivanjima provedenim u bolesnika s RA i CAPS-om manje često su zabilježena prolazna povećanja razine jetrenih enzima. Povećanja nisu bila povezana sa znakovima ili simptomima hepatocelularnog oštećenja. Tijekom postmarketinške uporabe prijavljeni su pojedinačni slučajevi neinfektivnog hepatitisa. Hepatički događaji tijekom postmarketinške uporabe zabilježeni su uglavnom u bolesnika s predispozicijom, npr. s poviješću povišene transaminaze prije početka liječenja Kineretom.

Djelotvornost i sigurnost Kinereta u bolesnika s vrijednostima $AST/ALT \geq 1,5$ x u odnosu na gornju granicu normale nije ocijenjena.

Ozbiljne infekcije

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

Sigurnost i djelotvornost Kinereta u bolesnika s kroničnim i teškim infekcijama nije procjenjivana.

Liječenje Kineretom ne smije se započinjati u bolesnika s aktivnim infekcijama. Liječenje Kineretom treba prekinuti u bolesnika s RA ako dođe do teške infekcije. U bolesnika s CAPS-om liječenih Kineretom postoji rizik od ponovnog izbijanja bolesti nakon prekida liječenja Kineretom, što treba uzeti u obzir kada se donosi odluka o prekidu liječenja Kineretom tijekom teške infekcije.

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

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

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

Neutropenija

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

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

Imunosupresija

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

Cijepljenja

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

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

Starija populacija (≥ 65 godina)

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

Istodobno liječenje Kineretom i antagonistima TNF-a

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

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

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po 100 mg doze, tj. u osnovi ne sadrži natrij.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

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

Istodobno liječenje Kineretom i antagonistima TNF-a

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

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

Supstrati citokroma P450

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

Za informacije o cijepljenju vidjeti dio 4.4.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Podaci o primjeni anakinre u trudnoći su ograničeni. Međutim, provedene su reproduktivne studije s Kineretom na štakorima i kunićima u dozama do 100 puta većim od humanih doza za RA te je otkriveno da nema dokaza oštećenja plodnosti ili štete za fetus.

Kineret se ne preporučuje tijekom trudnoće te u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

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

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Nije značajno.

4.8 Nuspojave

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

Podaci o nuspojavama u bolesnika s CAPS-om dobiveni su u otvorenom ispitivanju u 43 bolesnika s NOMID/CINCA-om liječenih Kineretom tijekom do 5 godina, pri čemu je ukupna izloženost Kineretu iznosila 159,8 bolesnik godina. Tijekom 5-godišnjeg ispitivanja 14 je bolesnika (32,6%) prijavilo 24 ozbiljna događaja. Smatra se da je jedanaest ozbiljnih događaja u 4 (9,3%) bolesnika bilo povezano s Kineretom. Nijedan se od bolesnika nije povukao iz liječenja Kineretom zbog nuspojava. Nema naznaka, ni iz ovog ispitivanja, niti iz postmarketinški prijavljenih nuspojava, da se općeniti sigurnosni profil u bolesnika s CAPS-om razlikuje od onog u bolesnika s RA. Tablica nuspojava u nastavku se stoga odnosi na liječenje Kineretom bolesnika s CAPS-om i RA.

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

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

Ozbiljne infekcije

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

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

Nije bilo smrtnih slučajeva kao posljedica ozbiljnih infekcija u bolesnika s RA ili CAPS-om.

U kliničkim ispitivanjima u bolesnika s RA i postmarketinškom iskustvu primijećene su u rijetkim slučajevima oportunističke infekcije koje su uključivale gljivične, mikobakterijske, bakterijske i virusne patogene. Infekcije su zabilježene u svim organskim sustavima te su prijavljene u bolesnika koji su primali samo Kineret ili Kineret u kombinaciji s imunosupresivnim lijekovima.

Neutropenija

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

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

Trombocitopenija

U kliničkim ispitivanjima u bolesnika s reumatoidnim artritisom trombocitopenija je prijavljena u 1,9% liječenih bolesnika u usporedbi s 0,3% u skupini koja je primala placebo. Slučajevi

trombocitopenije bili su blagi, tj. s brojem trombocita $>75 \times 10^9/l$. Blaga trombocitopenija zabilježena je i u bolesnika s CAPS-om.

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

Maligne bolesti

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

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

Alergijske reakcije

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

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

Imunogenost

U kliničkim ispitivanjima u bolesnika s RA do 3% testiranih odraslih bolesnika bili su seropozitivni najmanje jednom tijekom ispitivanja na protutijela sposobna za neutralizaciju bioloških učinaka anakinre. Pojava protutijela bila je tipično prolazna i nije bila povezana s kliničkim nuspojavama ili smanjenjem djelotvornosti. Dodatno, u kliničkom se ispitivanju 6% pedijatrijskih bolesnika pokazalo seropozitivno najmanje jednom tijekom ispitivanja na protutijela sposobna za neutralizaciju bioloških učinaka anakinre.

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

Hepatički događaji

U kliničkim ispitivanjima u bolesnika s RA i CAPS-om manje često su zabilježena prolazna povećanja razine jetrenih enzima. Povećanja nisu bila povezana sa znakovima ili simptomima hepatocelularnog oštećenja. Tijekom postmarketinške uporabe prijavljeni su pojedinačni slučajevi neinfektivnog hepatitisa. Hepatički događaji tijekom postmarketinške uporabe zabilježeni su uglavnom u bolesnika s predispozicijom, npr. s anamnezom povišene transaminaze prije početka liječenja Kineretom.

Reakcije na mjestu primjene

Najčešće i dosljedno prijavljene nuspojave povezane s liječenjem Kineretom u bolesnika s RA bile su reakcije na mjestu primjene (ISR). Većina (95%) ISR bila je prijavljena kao blaga do umjerena. Reakcije su tipično bile obilježene jednom ili više sljedećih pojava: eritem, ekhimoza, upala i bol. Pri dozi od 100 mg/dnevno, 71% bolesnika s RA imalo je ISR u usporedbi s 28% bolesnika koji su primali placebo. U 43 bolesnika s CAPS-om koji su praćeni najdulje do 5 godina, nijedan bolesnik nije trajno ili privremeno prekinuo liječenje Kineretom zbog ISR. ISR se tipično javljaju unutar 2 tjedna liječenja i povlače unutar 4 do 6 tjedana. Razvoj ISR u bolesnika koji nisu prethodno imali reakcije bio je manje čest nakon prvog mjeseca terapije.

Povišen kolesterol u krvi

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

Pedijatrijska populacija

Kineret je ispitan u 36 ispitanika s CAPS-om u dobi od 8 mjeseci do < 18 godina, do najdulje 5 godina. Osim infekcija i povezanih simptoma koji su češće prijavljivani u ispitanika u dobi <2 godine, sigurnosni profil bio je sličan u svim pedijatrijskim dobnim skupinama. Sigurnosni profil u pedijatrijskih bolesnika bio je sličan onomu u odrasloj populaciji te nisu primijećene klinički značajne nuspojave.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

4.9 Predoziranje

Tijekom kliničkih ispitivanja nije primijećena dozno-limitirajuća toksičnost u bolesnika s RA ili CAPS-om.

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

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

Anakinra neutralizira biološku aktivnost interleukina-1 α (IL-1 α) i interleukina-1 β (IL-1 β) kompetitivnom inhibicijom njihova vezivanja na receptor interleukina1 tipa I (IL-1RI). Interleukin-1 (IL-1) je glavni proupalni citokin koji posreduje u mnogim staničnim odgovorima uključujući one važne u upali sinovije.

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

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

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

Klinička djelotvornost i sigurnost u RA

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

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

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

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

Klinička djelotvornost i sigurnost u CAPS

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

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

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

Pedijatrijska populacija

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

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

Sigurnost u pedijatrijskih bolesnika s RA (JIA)

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

Imunogenost

Vidjeti dio 4.8.

5.2 Farmakokinetička svojstva

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

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

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

Oštećenje jetre

Provedeno je ispitivanje u 12 ispitanika s poremećajem jetrene funkcije (Child-Pughov stadij B) koji su primili jednokratnu dozu od 1 mg/kg intravenski. Farmakokinetički se parametri nisu značajno razlikovali od onih u zdravih dobrovoljaca, osim približno 30% slabijeg klirensa u usporedbi sa zdravim dobrovoljcima. Sukladno tome utvrđen je smanjeni klirens kreatinina u populaciji s dekompenzacijom jetre. Iz toga se može zaključiti da je smanjenje klirensa posljedica smanjene bubrežne funkcije u toj populaciji. Ti podaci potvrđuju da nije potrebna prilagodba doze za bolesnike s poremećajem jetrene funkcije Child-Pughovog stadija B. Vidjeti dio 4.2.

Oštećenje bubrega

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

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

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

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

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

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom spremniku radi zaštite od svjetlosti.

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

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

0,67 ml otopine za injekciju u kalibriranoj napunjenoj štrcaljki (staklo tipa I) sa čepom klipa (bromobutilna guma) i igla od 29 G. Napunjena štrcaljka ima pričvršćen vanjski kruti plastični štitnik igle na unutarnji pokrov igle. Nijedna komponenta štrcaljke niti štitnika igle ne sadrži lateks prirodnu gumu. Veličine pakiranja od 1, 7 ili 28 (višestruko pakiranje koje sadrži 4 pakiranja od 7 napunjenih štrcaljki) napunjenih štrcaljki.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

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

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

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

Prisutnost ovih čestica ne utječe na kakvoću lijeka.

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

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

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

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

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

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

DODATAK II

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

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

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

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

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

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

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

• **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Nositelj odobrenja će periodička izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek podnositi u skladu s referentnim popisom datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107(c) stavkom 7 Direktive 2001/83/EZ i objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

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

• **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će dodatne farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom, a koji je opisan u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim nadopunama Plana.

Nadopunjeni RMP treba dostaviti:

- Na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- Uoči svake izmjene sustava za upravljanje rizicima, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera koristi/rizik, odnosno kada je omjer korist/rizik rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili smanjenja rizika).

Ako se rokovi podnošenja periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudaraju s nadopunama Plana (RMP), dokumenti mogu biti podneseni istodobno.

• **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Nositelj odobrenja će sadržaj i oblik edukacijskih materijala dogovoriti sa nacionalnim nadležnim tijelima u pojedinoj državi članici u kojoj se Kineret stavlja na tržište i prije stavljanja na tržište u drugim državama članicama.

Nositelj odobrenja pobrinut će se da svi liječnici koji namjeravaju propisivati KINERET dobiju sljedeće materijale:

- Edukacijske materijale za zdravstvene djelatnike
- Edukacijske materijale za bolesnike i njegovatelje

Edukacijski materijali za zdravstvene djelatnike sadržavat će sljedeće ključne elemente:

- Zašto je važno bolesnicima i/ili njegovateljima objasniti način uporabe nove kalibrirane štrcaljke i ispravne tehnike ubrizgavanja
- Zašto je važno bolesnicima/negovateljima uručiti edukacijske materijale

Edukacijski materijali za bolesnike i njegovatelje sadržavat će sljedeće ključne elemente:

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

DODATAK III
OZNAČAVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČAVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA S NAPUNJENOM ŠTRCALJKOM

1. NAZIV LIJEKA

Kineret 100 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
anakinra

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

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

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

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

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

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

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za jednokratnu uporabu.
Za potkožnu primjenu.
Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

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

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

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

EU/1/02/203/001 – pakiranje od 1
EU/1/02/203/002 – pakiranje od 7
EU/1/02/203/003 – pakiranje od 28

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Kineret 100 mg

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

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

1. NAZIV LIJEKA

Kineret 100 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
anakinra

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

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

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

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

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

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

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za jednokratnu uporabu.
Za potkožnu primjenu.
Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

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

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

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

EU/1/02/203/003

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Kineret 100 mg

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

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kineret 100 mg injekcija
anakinra

s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

0,67 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA S NAPUNJENOM ŠTRCALJKOM

1. NAZIV LIJEKA

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

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

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

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

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

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

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

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za jednokratnu primjenu.
Za potkožnu primjenu.
Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

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

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

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

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

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Kineret 100 mg 0,67 ml

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

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

1. NAZIV LIJEKA

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

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

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

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

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

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

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

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za jednokratnu primjenu.
Za potkožnu primjenu.
Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

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

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

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

EU/1/02/203/007

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Kineret 100 mg 0,67 ml

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

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kineret 100 mg/0,67 ml injekcija
anakinra

s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

0,67 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacija za korisnika

Kineret 100 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki anakinra

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

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

Što se nalazi u ovoj uputi:

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

1. Što je Kineret i za što se koristi

Kineret sadrži djelatnu tvar anakinra. To je vrsta citokina (imunosupresivna tvar) koja se koristi za liječenje reumatoidnog artritisa. Citokini su bjelančevine koje stvara Vaše tijelo koji usklađuju komunikaciju između stanica i pomažu u kontroli stanične aktivnosti. U reumatoidnom artritisu, Vaše tijelo stvara previše citokina zvanog interleukin-1. To rezultira u štetnim učincima poput oticanja i oštećenja tkiva. Normalno, Vaše tijelo stvara bjelančevinu koja blokira štetne učinke interleukina-1. Djelatna tvar Kinereta je anakinra koja radi na isti način kao Vaša prirodna bjelančevina koji blokira interleukin-1. Anakinra se proizvodi DNK tehnologijom pomoću mikroorganizma *E.coli*.

Kineret se primjenjuje za liječenje znakova i simptoma reumatoidnog artritisa (RA) u odraslih (od 18 godina nadalje) u kombinaciji s drugim lijekom zvanim metotreksat. Kineret je za bolesnike čiji odgovor na sam metotreksat nije dovoljno dobar za kontrolu reumatoidnog artritisa.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Kineret

Nemojte primjenjivati Kineret

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

Odmah se obratite svom liječniku

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

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego primijenite Kineret:

- ako imate ponavljajuće infekcije u povijesti bolesti ili patite od astme. Kineret može pogoršati ova stanja;
- ako imate karcinom. Liječnik će odlučiti možete li još uvijek primati Kineret;

- ako u povijesti bolesti imate povišene razine jetrenih enzima;
- ako Vam je potrebno cijepljenje. Ne smijete primiti živa cjepiva dok se liječite Kineretom.

Djeca i adolescenti

Primjena Kinereta u djece i adolescenata s reumatoidnim artritisom nije do kraja ispitana te se stoga ne preporučuje.

Drugi lijekovi i Kineret

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

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

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

Trudnoća i dojenje

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

Kineret nije ispitan na trudnicama. Primjena Kinereta ne preporučuje se u trudnoći, a žene koje mogu zatrudnjati, a primaju Kineret, moraju koristiti odgovarajuće metode kontracepcije.

Nije poznato izlučuje li se anakinra u majčino mlijeko. Morate prekinuti dojenje ako uzimate Kineret.

Kineret sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po 100 mg doze, tj. u osnovi ne sadrži natrij.

3. Kako primjenjivati Kineret

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

Kako sami sebi injicirati Kineret

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

Za upute o tome kako sami sebi možete injicirati Kineret pročitajte dio na kraju ove upute.

Ako primijenite više Kinereta nego što ste trebali

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

Ako ste zaboravili primijeniti Kineret

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

4. Moguće nuspojave

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

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

- **Ozbiljne infekcije** poput upale pluća (infekcija prsnog koša) ili infekcija kože mogu se javiti tijekom liječenja Kineretom. Simptomi mogu uključivati vrućicu, kašalj ili crvenilo i osjetljivost kože.
- **Ozbiljne alergijske reakcije** su manje česte. Međutim, bilo koji od sljedećih simptoma mogu ukazivati na alergijsku reakciju na Kineret pa trebate odmah potražiti liječničku pomoć. Ne injicirajte više Kinereta nego što je potrebno.
 - Oticanje lica, jezika ili grla
 - Poteškoće u gutanju ili disanju
 - Iznenadni osjećaj ubrzanog pulsa ili znojenje
 - Svrbež kože ili osip

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

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

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

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

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

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

Nuspojave čija je učestalost nepoznata (učestalost se ne može ocijeniti iz raspoloživih podataka):

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

Prijavljivanje nuspojava

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

5. Kako čuvati Kineret

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

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

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

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

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

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

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Kineret sadrži

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

Kako Kineret izgleda i sadržaj pakiranja

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

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

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet i proizvođač

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

SE-112 76 Stockholm

Švedska

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

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

Informacije o tome kako ćete sami davati injekcije Kinereta

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

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

Injekciju si morate davati svaki dan u isto vrijeme. Kineret se injicira odmah pod kožu. To se zove potkožna injekcija.

Oprema:

Da biste samom sebi dali potkožnu injekciju potrebna Vam je:

- nova napunjena štrcaljka Kinereta; i
- alkoholom natopljene vatiće ili slično.

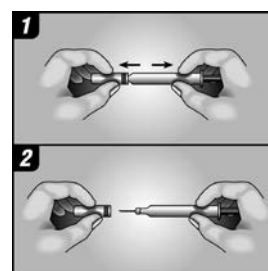
Što morate učiniti prije nego sami sebi date potkožnu injekciju Kinereta?

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

Kako ćete pripremiti injekciju Kinereta?

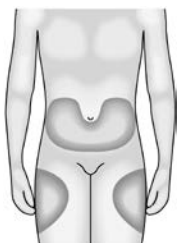
Prije injiciranja Kinereta morate napraviti sljedeće:

1. Držite tijelo štrcaljke i polako skinite pokrov s igle bez uvrtanja. Povucite ravno kako je to prikazano na slikama 1 i 2. Nemojte dodirivati iglu ili gurati klip.



2. Možete primijetiti maleni mjehurić zraka u napunjenoj štrcaljki. Ne morate ukloniti mjehurić zraka prije injiciranja. Injiciranje otopine s mjehurićem zraka nije štetno.
3. Sada možete koristiti napunjenu štrcaljku.

Gdje si morate dati injekciju?



Najprikladnija mjesta za injiciranje su:

- gornji dio bedra; i
- trbuh, osim područja oko pupka.

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

Kako ćete si dati injekciju?

1. Dezinficirajte kožu primjenom alkoholne maramice i uhvatite nabor kože između palca i kažiprsta bez stiskanja.
2. Stavite iglu pod kožu kako su Vam to pokazali medicinska sestra ili liječnik.
3. Injicirajte tekućinu polako i ravnomjerno, držeći nabor kože cijelo vrijeme.
4. Nakon injiciranja tekućine, izvucite iglu i opustite kožu.
5. Jednu štrcaljku koristite samo za jednu injekciju.

Ne zaboravite

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

Odlaganje korištenih štrcaljki

- Nemojte stavljati pokrov natrag na korištene igle.
- Čuvajte korištene štrcaljke izvan dohvata i pogleda djece.
- Nemojte nikada stavljati iskorištenu napunjenu štrcaljku u Vaš uobičajeni kućni otpad.
- Korištenu napunjenu štrcaljku valja zbrinuti u skladu s lokalnim zahtjevima. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

Uputa o lijeku: Informacija za korisnika

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

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

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

Što se nalazi u ovoj uputi:

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

1. Što je Kineret i za što se koristi

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

- reumatoidnog artritisa
- periodičnih sindroma povezanih s kriopirinom (*Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes - CAPS*), koji uključuju sljedeće autoupalne bolesti:
 - neonatalnu multisistemsku upalnu bolest (engl. *Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease - NOMID*) ili takozvani kronični infantilni neurološki, kutani i zglobni sindrom (engl. *Chronic Infantile Neurological, Cutaneous, Articular Syndrome - CINCA*)
 - Muckle-Wellsov sindrom (MWS)
 - obiteljski autoupalni sindrom uzrokovan hladnoćom (engl. *Familial Cold Autoinflammatory Syndrome - FCAS*)

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

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

U slučaju periodičnih sindroma povezanih s kriopirinom (CAPS) Kineret se koristi za ublažavanje znakova i simptoma upala povezanih s bolesti kao što su osip, bol u zglobovima, vrućica, glavobolja i umor u odraslih i djece (starijih od 8 mjeseci).

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Kineret

Nemojte primjenjivati Kineret

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

Odmah se obratite svom liječniku

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

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego primijenite Kineret:

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

Djeca i adolescenti

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

Drugi lijekovi i Kineret

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

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

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

Trudnoća i dojenje

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

Kineret nije ispitan na trudnicama. Primjena Kinereta ne preporučuje se u trudnoći, a žene koje mogu zatrudnjeti, a primaju Kineret, moraju koristiti odgovarajuće metode kontracepcije.

Nije poznato izlučuje li se anakinra u majčino mlijeko. Morate prekinuti dojenje ako uzimate Kineret.

Kineret sadrži natrij

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

3. Kako primjenjivati Kineret

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

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

Kako sami sebi injicirati Kineret

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

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

Ako primijenite više Kinereta nego što ste trebali

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

Ako ste zaboravili primijeniti Kineret

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

4. Moguće nuspojave

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

Moguće nuspojave slične su neovisno o tome primete li Kineret za RA ili CAPS.

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

- **Ozbiljne infekcije** poput upale pluća (infekcija prsnog koša) ili infekcija kože mogu se javiti tijekom liječenja Kineretom. Simptomi mogu uključivati vrućicu, kašalj ili crvenilo i osjetljivost kože.
- **Ozbiljne alergijske reakcije** su manje česte. Međutim, bilo koji od sljedećih simptoma mogu ukazivati na alergijsku reakciju na Kineret pa trebate odmah potražiti liječničku pomoć. Ne injicirajte više Kinereta nego što je potrebno.
 - Oticanje lica, jezika ili grla
 - Poteškoće u gutanju ili disanju
 - Iznenadni osjećaj ubrzanog pulsa ili znojenje
 - Svrbež kože ili osip

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

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

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

- Neutropenija (nizak broj bijelih krvnih stanica) utvrđen nakon krvnih pretraga. To može povećati Vaš rizik od infekcije. Simptomi infekcije mogu uključivati vrućicu ili grlobolju.

- Ozbiljne infekcije poput upale pluća (infekcija prsnog koša) ili infekcije kože.
- Trombocitopenija (niske razine trombocita u krvi)

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

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

Nuspojave čija je učestalost nepoznata (učestalost se ne može ocijeniti iz raspoloživih podataka):

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

Prijavljivanje nuspojava

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

5. Kako čuvati Kineret

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

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

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

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

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

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

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Kineret sadrži

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

Kako Kineret izgleda i sadržaj pakiranja

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

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

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet i proizvođač

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

SE-112 76 Stockholm

Švedska

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

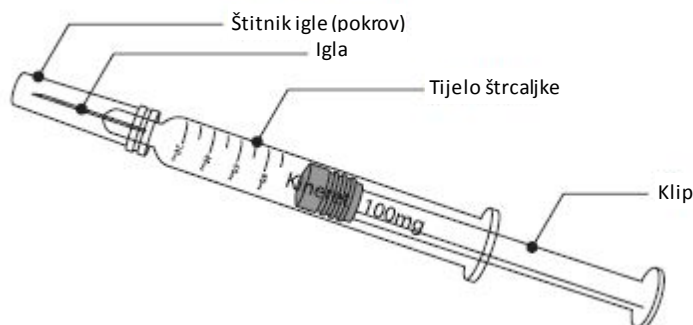
Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove:
<http://www.ema.europa.eu>

UPUTE ZA PRIPREMU I PRIMJENU INJEKCIJE KINERETA

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

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

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



Oprema:

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

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

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

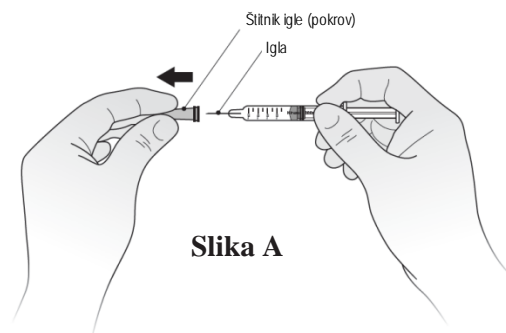
1. Izvadite napunjenu štrcaljku Kinereta iz hladnjaka.
2. Nemojte tresti napunjenu štrcaljku.
3. Provjerite rok valjanosti na naljepnici napunjene štrcaljke (EXP). Nemojte je primijeniti ako je prošao datum posljednjeg dana mjeseca navedenog na naljepnici.
4. Provjerite izgled Kinereta. Mora biti prozirna,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

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

Kako pripremiti dozu od 100 mg

Prije injiciranja Kinereta morate napraviti sljedeće:

1. Držite tijelo štrcaljke i polako skinite pokrov s igle bez uvrtnja. Povucite ravno kako je to prikazano na **slici A**. Nemojte dodirivati iglu ili gurati klip. Pokrov igle odmah bacite.



Slika A

2. Možete primijetiti mjehurić zraka u napunjenoj štrcaljki. Ne morate ukloniti mjehurić zraka prije injiciranja. Injiciranje otopine s mjehurićem zraka nije štetno.
3. Sada napunjenu štrcaljku možete primijeniti kako je opisano u odjeljcima „**Gdje si morate dati injekciju?**“ i „**Kako ćete si dati injekciju?**“.

Kako pripremiti dozu od 20 do 90 mg

Prije injiciranja Kinereta morate napraviti sljedeće:

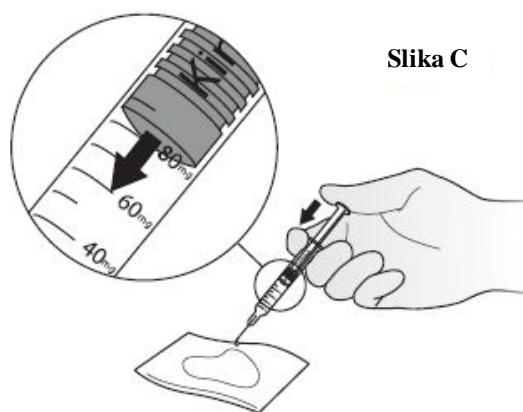
1. Držite tijelo štrcaljke i polako skinite pokrov s igle bez uvrtnja. Povucite ravno kako je to prikazano na **slici A**. Nemojte dodirivati iglu ili gurati klip. Pokrov igle odmah bacite.



Slika B

2. Štrcaljku stavite u jednu ruku tako da je igla usmjerena ravno prema gore kako je prikazano na **slici B**. Palac stavite na klip i gurajte ga polako dok ne primijetite da iz vrha igle izlazi mala kap tekućine.

3. Okrenite štrcaljku tako da igla bude usmjerena prema dolje. Na ravnu površinu položite sterilnu gazu ili maramicu i iznad toga držite štrcaljku, s iglom usmjerenom prema gazi ili maramici, kako je prikazano na **slici C**. Igla ne smije dodirivati gazu ili maramicu.



Slika C

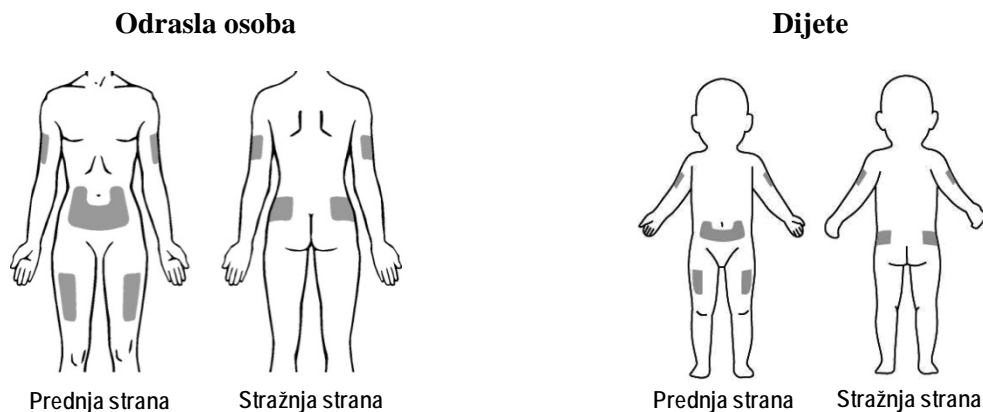
4. Palcem polako gurajte klip dok prednji dio klipa ne dosegne odmjernu oznaku Vaše doze Kinereta. (Vaš liječnik Vam je rekao koju dozu morate primjenjivati.) Gaza ili maramica će upiti izbačenu tekućinu kako je prikazano na **slici C**.
5. Ako niste uspjeli odrediti ispravnu dozu, bacite štrcaljku i upotrijebite novu.

6. Sada napunjenu štrcaljku možete primijeniti kako je opisano u odjeljcima „**Gdje si morate dati injekciju?**“ i „**Kako ćete si dati injekciju?**“.

Gdje si morate dati injekciju?

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

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



Slika D

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

Kako ćete si dati injekciju?

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



Slika E

4. Nakon injiciranja tekućine, izvucite iglu i opustite kožu.

5. Bacite neiskorišteni lijek. Jednu štrcaljku koristite samo za jednu injekciju. Nemojte ponovno upotrebljavati štrcaljku jer to može uzrokovati infekciju.

Ne zaboravite

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

Odlaganje korištenih štrcaljki i pribora

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