KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

KINERET® 100 mg/0.67 ml enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır enjektör
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Her bir dereceli kullanıma hazır enjektör, 0,67 ml başına 100 mg (150 mg/ml) anakinra* içermektedir.

* Rekombinant DNA teknolojisi ile *Escherichia coli* hücrelerinde üretilen insan interlökin-1 reseptör antagonisti (r-metHuIL-1ra).

Yardımcı madde(ler):
Sodyum
Polisorbat 80

Yardımcı maddelerin tam listesi için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti (enjeksiyon).

Ürün ile ilgili yarı saydam ila beyaz arası amorf partiküller içerebilen berrak, renksiz ila beyaz enjeksiyonluk çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Periyodik ateş sendromları
KINERET®, erişkinlerde, adolesanlarda, çocuklarda ve vücut ağırlığı 10 kg veya üzerinde olan ve 8 aylık ve daha büyük infantlarda, aşağıdaki oto-inflamatuvar periyodik ateş sendromlarının tedavisinde endikedir:

Kriyopirin İlişkili Periyodik Sendromlar (CAPS)
KINERET®, aşağıdakiler dahil CAPS tedavisinde endikedir:
- Neonatal Başlangıçlı Multisistemik İnflamatuvar Hastalık (NOMID) / Kronik İnfantil Nörolojik Kutanöz Artiküler Sendrom (CINCA)
- Muckle-Wells Sendromu (MWS)
- Ailesel Soğuk Otoinflamatuvar Sendrom (FCAS)

Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF)
KINERET®, kolşisine dirençli veya intoleransı olan Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) hastalarının tedavisinde endikedir. KINERET®, uygunsa kolşisin ile birlikte verilmelidir.

Sistemik Juvenil İdiyopatik Artrit (SJIA)
KINERET®, Sistemik Juvenil İdiyopatik Artrit (SJIA) tedavisinde; 8 ay ve daha büyük olup, vücut ağırlığı 10 kg ve üzerinde olan bebek, çocuk ve adolesanlarda aktif sistemik özellikleri olan, glukokortikoidler ile tedaviden sonra hastalık aktivitesi devam eden hastalarda endikedir.

KINERET®, monoterapi olarak veya diğer anti-inflamatuvar ilaçlar ve hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (DMARD'lar) ile kombinasyon halinde verilebilir.

Erişkin Başlangıçlı Still Hastalığı (AOSD)
KINERET®, Erişkin Başlangıçlı Still Hastalığı (AOSD) tedavisinde orta ve yüksek şiddette, aktif sistemik özellikleri olan erişkinlerde, glukokortikoidler ile tedaviden sonra hastalık aktivitesi devam eden hastalarda endikedir.

Sistemik özellikleri olmayan (artiküler fenotip) AOSD'de, steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ'ler), glukokortikoidler ve bir veya daha fazla hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (DMARD'lar)'a veya konvansiyonel immunosupresiflere dirençli hastalarda endikedir.

KINERET®, monoterapi olarak veya diğer anti-inflamatuvar ilaçlar ve hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (DMARD'lar) ile kombinasyon halinde verilebilir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli
KINERET® tedavisi CAPS, FMF, SJIA ve AOSD'nin her birinin tanı ve tedavisinde deneyimli uzman hekimler tarafından başlatılmalı ve denetlenmelidir.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

CAPS: Erişkinler, adolesanlar, çocuklar ve vücut ağırlığı 10 kg veya üzeri 8 aylık ve daha büyük infantlar

Başlangıç dozu
Tüm CAPS alt tiplerinde önerilen başlangıç dozu subkutan enjeksiyonla 1-2 mg/kg/gündür.
Terapötik yanıt öncelikle ateş, döküntü, eklem ağrısı ve baş ağrısı gibi klinik semptomların azalmasıyla ve aynı zamanda inflamatuvar serum belirteçlerinde (C-reaktif protein (CRP)/serum amiloid A protein (SAA) seviyeleri) veya alevlenmelerin ortaya çıkışındaki azalma ile kendini gösterir.

Hafif CAPS'de idame dozu (FCAS, hafif MWS)
Hastalar genellikle önerilen başlangıç dozu (1-2 mg/kg/gün) korunarak iyi kontrol edilir.

Şiddetli CAPS'de idame dozu (MWS ve NOMID/CINCA)
Terapötik cevaba bağlı olarak 1-2 ay içinde doz artışları gerekli olabilir. Şiddetli CAPS'de olağan idame dozu 3-4 mg/kg/gün olup maksimum 8 mg/kg/güne ayarlanabilir.

Şiddetli CAPS'de klinik semptomların ve inflamatuvar belirteçlerin değerlendirilmesine ek olarak, tedavinin ilk 3 ayından sonra ve daha sonra etkili tedavi dozları belirlenene kadar her 6 ayda bir iç kulak (MRI veya CT, lomber ponksiyon ve odyoloji) ve gözler (oftalmolojik değerlendirmeler) dahil olmak üzere MSS inflamasyonunun değerlendirilmesi önerilir. Hastalar klinik olarak iyi kontrol edildiğinde, MSS ve oftalmolojik izlem yıllık olarak yapılabilir.

FMF
50 kg ve üzeri hastalarda önerilen doz subkutan enjeksiyonla 100 mg/gündür. 50 kg'ın altındaki hastalarda vücut ağırlığına göre önerilen doz 1-2 mg/kg/gün olmalıdır.

Sistemik Juvenil İdiyopatik Artrit (SJIA)
50 kg ve üzeri hastalarda önerilen doz subkutan enjeksiyonla 100 mg/gündür. 50 kg'ın altındaki hastalara vücut ağırlığına göre 1-2 mg/kg/gün başlangıç dozu uygulanmalıdır.

Tedaviye yanıt 1 ay sonra değerlendirilmelidir: Devam eden sistemik belirtiler durumunda, çocuklarda doz ayarlanabilir veya KINERET® ile tedaviye devam edilip edilmeyeceği, tedavi eden doktor tarafından yeniden değerlendirilmelidir.

Erişkin Başlangıçlı Still Hastalığı (AOSD)
50 kg ve üzeri hastalarda önerilen doz subkutan enjeksiyonla 100 mg/gündür. 50 kg'ın altındaki hastalara vücut ağırlığına göre 1-2 mg/kg/gün başlangıç dozu uygulanmalıdır.

Tedaviye yanıt 1 ay sonra değerlendirilmelidir: Devam eden sistemik belirtiler durumunda, KINERET® ile tedaviye devam edilip edilmeyeceği, tedavi eden doktor tarafından yeniden değerlendirilmelidir.

Uygulama şekli:
KINERET® subkutan enjeksiyonla uygulanır.

KINERET®, dereceli kullanıma hazır enjektör içinde kullanıma hazır olarak sağlanır. Dereceli kullanıma hazır enjektör, 20 ila 100 mg arasındaki dozlara izin verir. Minimum doz 20 mg olduğundan, enjektör vücut ağırlığı 10 kg'ın altında olan pediyatrik hastalar için uygun değildir. Kullanıma hazır enjektör çalkalanmamalıdır. Kullanım ve saklama talimatları Bölüm 6.6'da verilmiştir.

Enjeksiyon bölgesindeki rahatsızlıktan kaçınmak için enjeksiyon bölgesinin her seferinde değiştirilmesi önerilir. Enjeksiyon bölgesinin soğutulması, enjeksiyon sıvısının oda sıcaklığına ısıtılması, buz keselerinin kullanılması (enjeksiyondan önce ve sonra) ve enjeksiyondan sonra topikal glukokortikoidlerin ve antihistaminiklerin kullanılması enjeksiyon bölgesi reaksiyonlarının belirti ve semptomlarını hafifletebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Böbrek yetmezliği:
Hafif böbrek yetmezliği (CLcr 60 ila 89 ml/dak) olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. KINERET®, orta böbrek yetmezliği (CLcr 30 ila 59 ml/dak) olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Şiddetli böbrek yetmezliği (CLcr < 30 ml/dk) veya diyaliz hastaları dahil son evre böbrek hastalığı olan hastalarda, iki günde bir KINERET®'in reçetelenmiş dozunun uygulanması düşünülmelidir.

Karaciğer yetmezliği:
Orta karaciğer yetmezliği (Child-Pugh Sınıf B) olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. KINERET®, şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:
8 aylıktan küçük çocuklarda veri bulunmamaktadır.

CAPS: Vücut ağırlığı 10 kg veya üzerinde olan 8 aylık ve daha büyük çocuklarda ve infantlarda pozoloji ve uygulama, vücut ağırlığına göre erişkin CAPS hastaları ile aynıdır.

FMF: 50 kg'ın altındaki çocuklara vücut ağırlığına göre 1-2 mg/kg/gün önerilen doz, 50 kg ve üzeri hastalara 100 mg/gün doz verilir. Yetersiz yanıt veren çocuklarda doz 4 mg/kg/güne kadar arttırılabilir.

2 yaşın altındaki FMF hastası çocuklarda KINERET®'in etkililik verileri sınırlıdır.

Still hastalığı: 50 kg'ın altındaki çocuklara vücut ağırlığına göre 1-2 mg/kg/gün başlangıç dozu, 50 kg ve üzeri hastalara 100 mg/gün dozu verilir. Yetersiz yanıt veren çocuklarda doz 4 mg/kg/güne kadar arttırılabilir.

Geriyatrik popülasyon:
CAPS: Yaşlı hastalardaki veriler sınırlıdır. Herhangi bir doz ayarlamasının gerekli olması beklenmemektedir.

Still hastalığı: Yaşlı hastalardaki veriler sınırlıdır. Herhangi bir doz ayarlamasının gerekli olması beklenmemektedir.

4.3. Kontrendikasyonlar
Etkin maddeye veya Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine veya *E. coli* türevi proteinlere karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

Nötropenisi (ANC <1.5 x 10^9/l) olan hastalarda KINERET® tedavisi başlatılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Alerjik reaksiyonlar
Anafilaktik reaksiyonlar ve anjiyoödem dahil alerjik reaksiyonlar yaygın olmayan sıklıkla bildirilmiştir. Bu reaksiyonların çoğu makülopapüler veya ürtikaryal döküntüler olmuştur.

Şiddetli bir alerjik reaksiyon meydana gelirse, KINERET® uygulaması kesilmeli ve uygun tedavi başlatılmalıdır.

Hepatik Olaylar
Klinik çalışmalarda karaciğer enzimlerinde geçici yükselmeler görülmüştür. Sitomegalovirüs enfeksiyonu ile bağlantılı ciddi bir hepatit geliştiren SJIA'lı bir hasta dışında bu yükselmeler hepatoselüler hasarın belirti veya semptomları ile ilişkilendirilmemiştir.

Pazarlama sonrası kullanım sırasında karaciğer fonksiyonunu etkilemeyen hepatik olaylar bildirilmiştir. Hastaların çoğu Still hastalığı için tedavi görmüştür veya örneğin transaminaz yükselmesi öyküsü gibi yatkınlık oluşturucu faktörlere sahiptir. Ayrıca KINERET® tedavisi sırasında Still hastalığı olan hastalarda ara sıra akut karaciğer yetmezliği olayları dahil olmak üzere enfeksiyöz olmayan hepatit vakaları bildirilmiştir.

Still hastalığı olan hastalarda hepatik olaylar ağırlıklı olarak KINERET® tedavisinin ilk ayında görülmektedir. Özellikle eğer hastada yatkınlık oluşturucu faktörler varsa veya karaciğer fonksiyon bozukluğuna işaret eden semptomlar geliştiriyorsa, ilk ay boyunca karaciğer enzimlerinin rutin testleri düşünülmelidir. AST/ALT ≥ 1,5 x üst normal sınır olan hastalarda KINERET®'in etkililiği ve güvenliliği değerlendirilmemiştir.

Ciddi enfeksiyonlar
KINERET®, CAPS, FMF ve Still hastalığı dışındaki endikasyonlarda çalışıldığında plaseboya (%0,7) kıyasla ciddi enfeksiyon insidansında artış (%1,8) ile ilişkilendirilmiştir. Astımlı az sayıda hasta için, ciddi enfeksiyon insidansı, plasebo uygulanan hastalara (%0) kıyasla KINERET® ile tedavi edilen hastalarda (%4,5) daha yüksek bulunmuş ve bu enfeksiyonlar esas olarak solunum yolu ile ilgili olmuştur.

Kronik ve ciddi enfeksiyonları olan hastalarda KINERET® tedavisinin güvenliliği ve etkililiği değerlendirilmemiştir.

Aktif enfeksiyonu olan hastalarda KINERET® tedavisine başlanmamalıdır. CAPS, FMF ve Still hastalığı dışındaki farklı bir endikasyondaki hastalarda ciddi bir enfeksiyon gelişirse KINERET® tedavisi kesilmelidir. KINERET® ile tedavi edilen CAPS veya FMF hastalarında, KINERET® tedavisi kesildiğinde hastalık alevlenme riski vardır. Ciddi bir enfeksiyon sırasında da KINERET® tedavisine dikkatli izlem ile devam edilebilir. KINERET® ile tedavi, COVID-19'a (sekonder) enfeksiyonlara rağmen devam edilebilir.

Hekimler, tekrarlayan enfeksiyon öyküsü olan veya onları enfeksiyonlara yatkın hale getirebilecek altta yatan durumları olan hastalara KINERET® uygularken dikkatli olmalıdırlar.

Latent tüberkülozu olan kişilerde KINERET®'in güvenliliği bilinmemektedir. Çeşitli biyolojik anti-inflamatuvar tedavi rejimleri alan hastalarda tüberküloz raporları olmuştur. KINERET® tedavisine başlamadan önce hastalar latent tüberküloz açısından taranmalıdır. Mevcut tıbbi kılavuzlar da dikkate alınmalıdır.

Diğer anti-romatizmal tedaviler, hepatit B reaktivasyonu ile ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle, KINERET® ile tedaviye başlamadan önce yayınlanmış kılavuzlara uygun olarak viral hepatit taraması yapılmalıdır.

Böbrek yetmezliği
KINERET®, glomerüler filtrasyon ve ardından tübüler metabolizma ile elimine edilir. Sonuç olarak, böbrek fonksiyonundaki azalma ile KINERET®'in plazma klirensi de azalır.

Hafif böbrek yetmezliği (CLcr 60 ila 89 ml/dak) olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur. KINERET®, orta böbrek yetmezliği (CLcr 30 ila 59 ml/dak) olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Şiddetli böbrek yetmezliği (CLcr <30 ml/dk) veya diyaliz hastaları dahil son evre böbrek hastalığı olan hastalarda, iki günde bir KINERET®'in reçetelenmiş dozunun uygulanması düşünülmelidir.

Nötropeni
CAPS, FMF ve Still hastalığı dışındaki farklı bir endikasyonda yapılan plasebo kontrollü çalışmalarda KINERET® yaygın olarak nötropeni (ANC <1,5 x 10^9/l) ile ilişkilendirilmiştir ve COVİD-19, CAPS ve Still hastalığı olan hastalarda nötropeni vakaları gözlemlenmiştir. Nötropeni hakkında daha fazla bilgi için Bölüm 4.3 ve 4.8'e bakınız.

Nötropenisi (ANC <1,5 x 10^9/l) olan hastalarda KINERET® tedavisine başlanmamalıdır. KINERET® tedavisine başlamadan önce ve KINERET® kullanımı sırasında tedavinin ilk 6 ayı boyunca ayda bir ve bundan sonra üç ayda bir nötrofil sayımlarının değerlendirilmesi önerilir. Nötropenik hale gelen hastalarda (ANC <1,5 x 10^9/l) ANC yakından izlenmeli ve KINERET® tedavisi kesilmelidir. KINERET®'in nötropenili hastalarda güvenliliği ve etkililiği değerlendirilmemiştir.

Pulmoner Olaylar
Pazarlama sonrası kullanım sırasında, KINERET® dahil IL-6 ve IL-1 inhibitörleri ile tedavi edilen Still hastalığı olan pediatrik hastalarda başlıca interstisyel akciğer hastalığı, pulmoner alveolar proteinozis ve pulmoner hipertansiyon olayları bildirilmiştir. Trizomi 21'li hastaların oranının fazla olduğu görülmektedir. Still hastalığında şirket sponsorluğunda yürütülen klinik çalışmalarda bu tür olaylar rapor edilmemiştir. Still hastalığı olan 306 pediyatrik hastada yapılan girişimsel olmayan uzun süreli bir güvenlilik çalışmasında bir hasta ciddi bir pulmoner olay, tanımlanmamış bir interstisyel akciğer hastalığı deneyimlemiştir. Çalışmada pulmoner alveolar proteinozisi veya pulmoner hipertansiyonu olan hasta yer almamıştır. KINERET® ve pulmoner olaylar arasında nedensel bir ilişki kurulmamıştır.

Eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç reaksiyonu (DRESS)
Pazarlama sonrası kullanım sırasında, başta Still hastalığı [sistemik juvenil idiyopatik artrit (SJIA)] olan pediyatrik hastalar olmak üzere KINERET® ile tedavi edilen hastalarda, eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç reaksiyonu (DRESS) seyrek sıklıkla bildirilmiştir. Bu durum ölümcül olabileceğinden DRESS'li hastaların hastaneye yatırılması gerekebilir. DRESS'in belirti ve semptomları varsa ve alternatif bir etiyoloji saptanamıyorsa, KINERET® kesilmeli ve farklı bir tedavi düşünülmelidir.

İmmünosupresyon
KINERET® ile tedavinin önceden var olan malignite üzerindeki etkisi araştırılmamıştır. Bu nedenle KINERET®'in önceden malignitesi olan hastalarda kullanılması önerilmez.

Amiloidoz (sistemik)
Uzun süre boyunca yüksek dozlarda KINERET® alan ve enjeksiyon bölgesinde amiloid birikimleri görülen NOMID/CINCA hastalarında (bkz. bölüm 4.8) pazarlama sonrası kullanım sırasında izole sistemik AIL1RAP (IL-1 reseptör antagonisti proteini) amiloidoz vakaları bildirilmiştir.

Enjeksiyon bölgesinde amiloid birikimi olduğu doğrulanmış hastalarda, proteinürinin yakından izlenmesi de dahil olmak üzere sistemik amiloidoz semptomları açısından gözlem yapılması önerilir.

Maligniteler
CAPS, FMF ve Still hastalığı dışındaki hastalar lenfoma gelişimi açısından daha yüksek risk altında olabilir (ortalama 2-3 kat). Klinik çalışmalarda, KINERET® ile tedavi edilen hastalarda genel popülasyonda beklenen orandan daha yüksek bir lenfoma insidansı görülürken, bu oran CAPS, FMF ve Still hastalığı dışındaki hastalar için genel olarak bildirilen oranlarla tutarlıdır.

CAPS, FMF ve Still hastalığı dışındaki farklı bir endikasyonda yapılan klinik çalışmalarda, malignitenin ham insidans oranı, KINERET® ile tedavi edilen hastalarda ve plasebo uygulanan hastalarda aynıdır ve genel popülasyondakinden farklı değildir. Ayrıca, hastaların KINERET®'e 3 yıl boyunca maruz kalmasıyla malignitelerin genel insidansında artış olmamıştır.

Aşılamalar
Plasebo kontrollü bir klinik çalışmada (n = 126), KINERET® ile eşzamanlı olarak bir tetanoz/difteri toksoid aşısı uygulandığında KINERET ile plasebo tedavi grupları arasında anti-tetanoz antikor yanıtında herhangi bir fark saptanmamıştır. KINERET® alan hastalarda diğer inaktif antijenlerle veya COVID-19 aşıları ile aşılamanın etkileri hakkında veri bulunmamaktadır.

KINERET® alan hastalarda canlı aşılamanın etkileri veya canlı aşılarla enfeksiyonun ikincil bulaşımı hakkında herhangi bir veri mevcut değildir. Bu nedenle canlı aşılar KINERET® ile birlikte verilmemelidir.

Yaşlı popülasyon (≥ 65 yaş)
Klinik çalışmalarda 75 yaş ve üzeri 163 hasta içeren, 65 yaş ve üzeri CAPS, FMF ve Still hastalığı dışındaki farklı bir endikasyondaki toplam 725 hasta ve 65 yaş ve üzeri 173 COVID-19 hastası incelenmiştir. Bu hastalar ile daha genç hastalar arasında güvenlilik veya etkililik açısından genel bir farklılık gözlenmemiştir. Yaşlı CAPS, FMF ve Still hastalığı hastalarının tedavisinde sınırlı deneyim mevcuttur. Genel olarak yaşlı popülasyonda enfeksiyon insidansı daha yüksek olduğundan, yaşlı hastaların tedavisinde dikkatli olunmalıdır.

Eşzamanlı KINERET® ve TNF-α antagonist tedavisi
KINERET® ve etanerceptin birlikte uygulanması, CAPS, FMF ve Still hastalığı dışındaki farklı bir endikasyondaki hastalarda tek başına etanersept ile karşılaştırıldığında ciddi enfeksiyon ve nötropeni riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir. Bu tedavi kombinasyonu, klinik faydada artış göstermemiştir.

KINERET® ve etanercept veya diğer TNF-α antagonistlerinin birlikte uygulanması önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.5).

Bu tıbbi ürün her 100 mg dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani aslında "sodyum içermez".

Bu tıbbi ürün, kullanıma hazır her bir enjektörde 0,70 mg polisorbat 80 içermektedir, bu da 1,04 mg/ml'ye eşdeğerdir. Polisorbatlar alerjik reaksiyonlara neden olabilir.

Biyoteknolojik ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

KINERET® ve diğer tıbbi ürünler arasındaki etkileşimler resmi çalışmalarda araştırılmamıştır. Klinik çalışmalarda, KINERET® ile diğer tıbbi ürünler (steroid olmayan anti-inflamatuvar tıbbi ürünler (NSAİİ'ler), glukokortikoidler ve DMARD'lar dahil) arasında etkileşim gözlemlenmemiştir.

Eşzamanlı KINERET® ve TNF-α antagonist tedavisi
Geçmişte metotreksat alan CAPS, FMF ve Still hastalığı dışındaki farklı bir endikasyondaki hastalarda yapılan bir klinik çalışmada, KINERET® ve etanercept ile tedavi edilen hastalarda, tek başına etanercept ile tedavi edilen hastalara göre daha yüksek oranda ciddi enfeksiyon (%7) ve nötropeni gözlemlenmiştir ve bunlar KINERET®'in tek başına kullanıldığı önceki çalışmalarda gözlenenden daha yüksek oranda gözlemlenmiştir. Eşzamanlı KINERET® ve etanercept tedavisi klinik faydada artış göstermemiştir.

KINERET®'in etanercept veya başka herhangi bir TNF-α antagonisti ile eşzamanlı kullanımı önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4).

Sitokrom P450 Substratları
CYP450 enzimlerinin oluşumu, kronik inflamasyon sırasında artan sitokin seviyeleri (örn., IL-1) tarafından baskılanır. Bu nedenle, anakinra gibi bir IL-1 reseptör antagonisti için CYP450 enzimlerinin oluşumunun tedavi sırasında normalleştirilebilmesi beklenebilir. Bu, dar bir terapötik indekse sahip CYP450 substratları (örn. varfarin ve fenitoin) için klinik olarak ilişkili olacaktır. Bu tür tıbbi ürünleri kullanan hastalarda KINERET® tedavisinin başlangıcında veya bitiminde, bu ürünlerin etkisinin veya konsantrasyonunun terapötik olarak izlenmesinin düşünülmesi uygun olabilir ve tıbbi ürünlerinin dozlarının ayarlanması gerekebilir.

Aşılar hakkında bilgi için Bölüm 4.4'e bakınız.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Önlem olarak, doğum kontrolü kullanmayan çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda anakinra kullanımından kaçınılması tercih edilir.

Gebelik dönemi
Anakinra'nın hamile kadınlarda kullanımına ilişkin sınırlı miktarda veri bulunmaktadır. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/embriyonal/fetal gelişim/doğum ya da doğum sonrası gelişimi ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (bkz. Bölüm 5.3). Önlem olarak, doğum kontrol yöntemi kullanmayan çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda gebelik sırasında anakinra kullanımından kaçınılması tercih edilmelidir.

Laktasyon dönemi
Anakinra/metabolitlerin insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Yeni doğanlar/bebekler için risk olasılık dışı bırakılamamaktadır. KINERET® ile tedavi sırasında emzirme kesilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite
Herhangi bir fertilite verisi bulunmamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
KINERET®'in araç ve makine kullanımı üzerindeki etkilerine yönelik herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti
CAPS, FMF ve Still hastalığı dışındaki farklı bir endikasyondaki hastalarda yapılan plasebo kontrollü çalışmalarda, KINERET® ile en sık bildirilen advers reaksiyonlar, hastaların çoğunda hafif ila orta şiddette olan enjeksiyon bölgesi reaksiyonları (ISR'ler) olmuştur.

KINERET® ile tedavi edilen CAPS, FMF ve Still hastalığı dışındaki farklı bir endikasyondaki hastalarda çalışmadan çekilmenin en yaygın nedeni enjeksiyon bölgesi reaksiyonudur. Önerilen KINERET® dozunda (100 mg/gün) CAPS, FMF ve Still hastalığı dışındaki farklı bir endikasyon çalışmalarında ciddi advers reaksiyonların konu insidansı plasebo ile

karşılaştırılabilir düzeydedir (plasebo grubunda %6,5'e kıyasla %7,1). Ciddi enfeksiyon insidansı KINERET® ile tedavi edilen hastalarda plasebo alan hastalara kıyasla daha yüksektir (%1,8'e karşı %0,7). Nötrofil azalmaları, KINERET® alan hastalarda plaseboya kıyasla daha sık meydana gelmiştir.

COVID-19'daki advers reaksiyon verileri, COVID-19 pnömonisi olan ve KINERET® ile tedavi edilen 405 hastanın randomize plasebo kontrollü çalışmasına (SAVE-MORE çalışması) dayanmaktadır. Anakinra ile tedavi edilen grupta ciddi advers reaksiyonların görülme sıklığı plasebo grubu ile karşılaştırılabilir düzeydedir. Nötropeni, karaciğer fonksiyon testinde yükselme, döküntü ve enjeksiyon bölgesi reaksiyonları KINERET® alan hastalarda plaseboya kıyasla daha sık bildirilmiştir. KINERET® ile tedavi edilen COVID-19 hastalarında genel güvenlik profili, KINERET® ile tedavi edilen RA hastalarındakine benzerdir.

CAPS hastalarındaki advers reaksiyon verileri, KINERET® ile 5 yıla kadar tedavi edilen ve toplam KINERET® maruziyeti 159,8 hasta yılı olan 43 NOMID/CINCA hastasının açık etiketli çalışmasına dayanmaktadır. 5 yıllık çalışma sırasında 14 hasta (%32,6) 24 ciddi olay bildirmiştir. 4 (%9,3) hastadaki 11 ciddi olay KINERET® ile ilişkili olarak kabul edilmiştir. Hiçbir hasta advers reaksiyonlar nedeniyle KINERET® tedavisini bırakmamıştır.

Still hastalığı olan hastalardaki advers olay verileri, 1,5 yıla kadar tedavi edilen 15 SJIA hastasının yer aldığı kısmen açık etiketli ve kısmen kör, plasebo kontrollü bir çalışmaya ve 11 hafta tedavi edilip 4 hafta daha takip edilen Still hastalığı olan 12 erişkin ve pediyatrik hastanın (6 KINERET® ve 5 plasebo) katıldığı randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmaya dayanmaktadır. Ek olarak, Still hastalığı olan 306 pediyatrik hastada yapılan girişimsel olmayan uzun süreli güvenlilik çalışması, pazarlama sonrası advers olay raporları ve yayınlanmış çalışmalar, destekleyici verileri oluşturmaktadır.

FMF hastalarındaki advers olay verileri, pazarlama sonrası advers olay raporlarına ve yayınlanmış çalışmalara dayanmaktadır.

Still hastalığı olan hastalarda hepatik olayların daha yüksek bir sıklıkla bildirildiğine dair pazarlama sonrası gözlem dışında, bu çalışmalardan ya da pazarlama sonrası advers reaksiyon raporlarından CAPS, FMF veya Still hastalığı olan hastalarda genel güvenlilik profilinin farklı endikasyonlu hastalardakinden farklı olduğuna dair herhangi bir belirti yoktur. Bu nedenle aşağıdaki advers reaksiyonlar tablosu CAPS, FMF ve Still hastalığının KINERET® tedavisi için geçerlidir. CAPS ve Still hastalığının uzun süreli tedavisi sırasında güvenlilik profili zaman içinde değişmeden kalmaktadır.

Advers reaksiyonların tablolaştırılmış listesi

Advers reaksiyonların sıklığı MedDRA sistem organ sınıflandırmasına göre değerlendirilmiştir: çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000) ve bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Her bir sıklık grubu içinde, advers reaksiyonlar azalan ciddiyet sırasına göre sunulmuştur.

Sistem organ sınıfı	Sıklık	İstenmeyen Etki
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Yaygın (≥ 1/100 ila < 1/10)	Ciddi enfeksiyonlar
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Yaygın (≥ 1/100 ila < 1/10)	Nötropeni Trombositopeni
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Yaygın olmayan (≥ 1/1.000 ila < 1/100)	Alerjik reaksiyonlar dahil anafilaktik reaksiyonlar, anjiyoödem, ürtiker ve kaşıntı
Sinir sistemi hastalıkları	Çok yaygın (≥ 1/10)	Baş ağrısı
Hepato-bilier hastalıklar	Yaygın olmayan (≥ 1/1.000 ila < 1/100)	Hepatik enzim artışı
	Bilinmiyor (eldeki verilerden tahmin edilemiyor)	Enfeksiyöz olmayan hepatit
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Yaygın olmayan (≥ 1/1.000 ila < 1/100)	Döküntü
	Bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)	Enjeksiyon bölgesi amiloid birikimi Eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç reaksiyonu (DRESS)
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Çok yaygın (≥ 1/10)	Enjeksiyon bölgesi reaksiyonu
Araştırmalar	Çok yaygın (≥ 1/10)	Kan kolesterolü artışı

Ciddi enfeksiyonlar

Önerilen dozda (100 mg/gün) yürütülen CAPS, FMF ve Still hastalığı dışındaki farklı bir endikasyondaki çalışmalarda ciddi enfeksiyon insidansı KINERET® ile tedavi edilen hastalarda %1,8 ve plasebo ile tedavi edilen hastalarda %0,7 olmuştur. Üç yıla kadar yapılan gözlemlerde ciddi enfeksiyon oranı zaman içinde sabit kalmıştır. Gözlenen enfeksiyonlar öncelikle selülit, pnömoni ve kemik ve eklem enfeksiyonları gibi bakteriyel olaylardan oluşmuştur. Çoğu hasta enfeksiyon düzeldikten sonra çalışma ilacını kullanmaya devam etmiştir.

COVID-19'daki klinik çalışmada, KINERET® ile tedavi edilen hastalarda sekonder ciddi enfeksiyonlar yaygın olmuş, ancak plasebo ile tedavi edilen hastalara kıyasla daha az sıklıkla gözlenmiştir.

5 yıla kadar takip edilen 43 CAPS hastası ile yapılan bir çalışmada, ciddi enfeksiyon sıklığı 0,1/yıl bulunmuş, en yaygını pnömoni ve gastroenterit olmuştur. Bir hastada KINERET® geçici olarak durdurulurken diğer tüm hastalar enfeksiyonlar sırasında KINERET® tedavisine devam etmiştir.

1,5 yıla kadar takip edilen 15 SJIA hastası ile yapılan bir çalışmada, bir hasta sitomegalovirüs enfeksiyonu ile bağlantılı olarak ciddi bir hepatit geliştirmiştir. KINERET® (6 hasta) veya plasebo (5 hasta) almak üzere randomize edilen ve 16 hafta boyunca takip edilen Still hastalığı (SJIA ve AOSD) olan 11 hasta ile yürütülen bir çalışmada ciddi enfeksiyon bildirilmemiştir. KINERET®'in 9 yıldan uzun süre takip edilen Still hastalığı olan 306 pediyatrik hastada yapılan girişimsel olmayan uzun süreli bir güvenlilik çalışmasında (KINERET® ile bir tedavinin ortalama süresi 17,0 [standart sapma 21,1] ve medyan süre 8,9 aydır), 13 hastada ciddi enfeksiyonlar bildirilmiştir. Pazarlama sonrası advers olay raporlarından ve yayınlanmış çalışmalardan, FMF hastalarındaki enfeksiyonların türlerinin ve ciddiyetinin CAPS veya Still hastalığı olan hastalardan farklı olduğuna dair herhangi bir belirti yoktur.

Klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası kullanım sırasında, nadiren fırsatçı enfeksiyon vakaları gözlemlenmiş ve bunlar mantar, mikobakteriyel, bakteriyel ve viral patojenleri içermiştir. Enfeksiyonlar tüm organ sistemlerinde kaydedilmiştir ve KINERET®'i tek başına veya immünosupresif ajanlarla kombinasyon halinde alan hastalarda bildirilmiştir.

Nötropeni
KINERET® ile CAPS, FMF ve Still hastalığı dışındaki farklı bir endikasyon için yapılan plasebo kontrollü çalışmalarda, tedavi, toplam beyaz kan sayımı ve ANC ortalama değerlerinde küçük düşüşlerle ilişkilendirilmiştir. Plasebo alan hastaların %0,4'üne kıyasla KINERET® alan hastaların %2,4'ünde nötropeni (ANC <1,5 x 10^9/l) bildirilmiştir. Bu hastaların hiçbirinde nötropeni ile ilişkili ciddi enfeksiyonlar söz konusu olmamıştır.

5 yıla kadar takip edilen 43 CAPS hastası ile yapılan bir çalışmada 2 hastada nötropeni bildirilmiştir. Her iki nötropeni atağı da KINERET® tedavisine devam edilerek zamanla düzelmiştir.

1,5 yıla kadar takip edilen 15 SJIA hastası ile yapılan bir çalışmada, bir geçici nötropeni olayı rapor edilmiştir. KINERET® (6 hasta) veya Plasebo (5 hasta) almak üzere randomize edilen ve 16 hafta boyunca izlenen Still hastalığı (SJIA ve AOSD) olan 11 hasta ile yürütülen bir çalışmada nötropeni bildirilmemiştir. 9 yıldan daha uzun süre takip edilen Still hastalığı olan 306 pediyatrik hastayla yürütülen girişimsel olmayan uzun süreli bir güvenlilik çalışmasında (KINERET® ile ortalama tedavi süresi 17,0 [standart sapma 21,1] ay ve medyan süre 8,9 aydır), 1 febril nötropeni olayı dahil olmak üzere 5 nötropeni olayı rapor edilmiştir.

Trombositopeni
CAPS, FMF ve Still hastalığı dışındaki farklı bir endikasyondaki hastalarda yapılan klinik çalışmalarda, plasebo grubundaki %0,3'e kıyasla tedavi edilen hastaların %1,9'unda trombositopeni bildirilmiştir. Trombositopeniler hafif olmuştur, yani trombosit sayıları >75 x10^9/l olmuştur. CAPS hastalarında da hafif trombositopeni gözlemlenmiştir.

KINERET®'in pazarlama sonrası kullanımı sırasında, şiddetli trombositopeninin (yani trombosit sayısı <10 x10^9/l) nadir vaka raporları dahil olmak üzere trombositopeni bildirilmiştir.

Alerjik reaksiyonlar
KINERET® ile anafilaktik reaksiyonlar, anjiyoödem, ürtiker, döküntü ve kaşıntı dahil alerjik reaksiyonlar yaygın olmayan sıklıkla bildirilmiştir. Bu reaksiyonların çoğu makülopapüler veya ürtiker döküntüleri olmuştur.

5 yıla kadar takip edilen 43 CAPS hastası ile yapılan bir çalışmada, ciddi bir alerjik olay olmamıştır ve hiçbir olay KINERET® tedavisinin kesilmesini gerektirmemiştir.

1,5 yıla kadar takip edilen 15 SJIA hastası ile yapılan bir çalışmada, ciddi bir alerjik olay olmamıştır ve hiçbir olay KINERET®'in kesilmesini gerektirmemiştir. KINERET® (6 hasta) veya plasebo (5 hasta) almak üzere randomize edilen ve 16 hafta boyunca izlenen Still hastalığı (SJIA ve AOSD) olan 11 hasta ile yürütülen bir çalışmada herhangi bir alerjik reaksiyon bildirilmemiştir.

4 ay KINERET® ile tedavi edilen 12 FMF hastası ile yürütülen yayınlanmış randomize kontrollü bir çalışmada, hiçbir alerjik olay ciddi şeklinde bildirilmemiştir ve hiçbir olay KINERET®'in kesilmesini gerektirmemiştir.

İmmünojenisite
CAPS, FMF ve Still hastalığı dışındaki farklı bir endikasyondaki klinik çalışmalarda, yetişkin hastaların %3 kadarı çalışma sırasında en az bir kez nötralize edici anti-anakinra antikorları için seropozitif olarak test edilmiştir. Antikorların oluşumu tipik olarak geçici olmuş ve klinik advers reaksiyonlar veya etkililikte azalma ile ilişkili olmamıştır. Ek olarak, bir klinik çalışmada, JIA'lı 86 pediyatrik hastanın %6'sı (hiçbiri 15 SJIA alt tipi hastası değildir) çalışma sırasında nötrleştirici anti-anakinra antikorları açısından en az bir kez seropozitif test sonucu vermiştir. Still hastalığı (SJIA ve AOSD) için 12 hafta boyunca anakinraya randomize edilen 6 hastayla yapılan bir klinik çalışmada, tüm hastalarda ADA gelişmiş ancak hastaların hiçbiri nötrleştirici anti-anakinra antikorlarını açısından seropozitif test sonuna sahip olmamıştır.

Çalışma 03-AR-0298'deki CAPS hastalarının çoğu, anakinra anti-ilaç antikorları (ADA) geliştirmiştir. Bu durum farmakokinetik, etkililik veya güvenlilik üzerinde klinik olarak anlamlı herhangi bir etki ile ilişkili bulunmamıştır.

Hepatik Olaylar
Klinik çalışmalarda karaciğer enzimlerinde geçici yükselmeler görülmüştür. Bu yükselmeler, sitomegalovirüs enfeksiyonu ile bağlantılı olarak ciddi hepatit geliştiren SJIA'lı bir hasta dışında hepatoselüler hasarın belirti veya semptomlarıyla ilişkilendirilmemiştir.

Pazarlama sonrası kullanım sırasında, enfeksiyöz olmayan hepatiti gösteren izole vaka raporları alınmıştır. Pazarlama sonrası kullanım sırasında hepatik olaylar, esas olarak Still hastalığı için tedavi görmüş hastalarda ve yatkınlık oluşturucu faktörleri olan hastalarda, örneğin KINERET® tedavisine başlamadan önce transaminaz yükselmeleri öyküsü olan hastalarda bildirilmiştir.

Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları (ISR'ler)
ISR'ler tipik olarak tedavinin ilk 2 haftasında ortaya çıkmakta ve 4-6 hafta içinde kaybolmaktadır. Daha önce ISR yaşamamış hastalarda ISR'lerin gelişimi, tedavinin ilk ayından sonra yaygın olmayan sıklıkla görülmüştür.

CAPS, FMF ve Still hastalığı dışındaki farklı bir endikasyon çalışmalarında KINERET® ile ilişkili en yaygın ve tutarlı olarak bildirilen tedaviye bağlı advers reaksiyonlar ISR'lerdir. ISR'lerin çoğunluğu (%95) hafif ila orta dereceli olarak rapor edilmiştir. Bunlar tipik olarak aşağıdakilerden 1 veya daha fazlasıyla karakterize edilmiştir: eritem, ekimoz, enflamasyon ve ağrı. 100 mg/gün dozunda, plasebo ile tedavi edilen hastaların %28'ine kıyasla CAPS, FMF ve Still hastalığı dışındaki farklı bir endikasyondaki hastaların %71'inde ISR gelişmiştir.

5 yıla kadar takip edilen 43 CAPS hastası ile yapılan bir çalışmada, enjeksiyon bölgesi reaksiyonları nedeniyle hiçbir hasta KINERET® tedavisini kalıcı veya geçici olarak bırakmamıştır.

1,5 yıla kadar takip edilen 15 SJIA hastası ile yapılan bir çalışmada, KINERET® tedavisiyle ilişkili en yaygın ve tutarlı şekilde rapor edilen tedaviyle ilişkili advers reaksiyonlar ISR'lerdir. 15 hastadan biri ISR'ler nedeniyle tedaviyi kesmiştir. 12 hafta boyunca KINERET® (6 hasta) veya Plasebo (5 hasta) grubuna randomize edilen Still hastalığı (SJIA ve AOSD) olan 11 hastayla yapılan plasebo kontrollü bir çalışmada, her iki tedavi grubunda da ISR'ler meydana gelmiş ve bunların hepsinin şiddeti hafif olmuştur. Hiçbir hasta ISR'ler nedeniyle tedaviyi bırakmamıştır. 9 yıldan daha uzun süre takip edilen Still hastalığı olan 306 pediyatrik hastayla yürütülen girişimsel olmayan uzun süreli bir güvenlilik çalışmasında (KINERET® ile ortalama tedavi süresi 17,0 [standart sapma 21,1] ay ve medyan süre 8,9 aydır), orta veya şiddetli yoğunluktaki ISR'lerin insidans oranı 100 hasta yılı başına 1,6 olmuştur.

FMF hastalarında ISR'lerin tipleri ve sıklıkları diğer koşullarda görülenlere benzerdir. FMF'li hastalarda da ISR'lere bağlı olarak tedaviyi kesmeler söz konusu olmuştur.

KINERET® ile tedavi edilen COVID-19 hastalarında enjeksiyon bölgesi reaksiyonları düşük sıklıkta bildirilmiştir.

Enjeksiyon bölgesinde amiloid birikimi
Pazarlama sonrası kullanım sırasında, uzun süreler boyunca derinin aynı bölgesine subkutan olarak yüksek dozda KINERET® enjekte edilen NOMID/CINCA hastalarında enjeksiyon bölgesinde amiloid birikintilerinin izole edildiği vakalar bildirilmiştir. Bu nedenle, enjeksiyon bölgelerinin değiştirilmesi önerilmektedir.

Eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç reaksiyonu (DRESS)
Pazarlama sonrası kullanım sırasında, başta Still hastalığı [sistemik juvenil idiyopatik artriti (SJIA)] olan pediyatrik hastalar olmak üzere KINERET® ile tedavi edilen hastalarda, eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç reaksiyonu (DRESS) seyrek sıklıkla bildirilmiştir. Bkz. Bölüm 4.4.

Kan kolesterolü artışı
CAPS, FMF ve Still hastalığı dışındaki farklı bir endikasyondaki klinik çalışmalarda (775 hasta günlük 30 mg, 75 mg, 150 mg, 1 mg/kg veya 2 mg/kg KINERET® dozları ile tedavi edilmiştir), doz-yanıt ilişkisi olmaksızın KINERET® tedavisinin başlamasından 2 hafta sonra toplam kolesterol düzeylerinde %2,4 ila %5,3'lük bir artış olmuştur. Benzer bir patern 24 haftalık KINERET® tedavisinden sonra da görülmüştür. Plasebo tedavisi (n=213) toplam kolesterol seviyelerinde 2. haftada yaklaşık %2,2 ve 24. haftada %2,3'lük bir azalma ile sonuçlanmıştır. LDL veya HDL kolesterol hakkında veri mevcut değildir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Pediyatrik popülasyon:
KINERET®, yaşları 8 ay ila <18 yıl arası CAPS'li 36 hasta, SJIA'lı 21 hasta ve diğer JIA formlarına sahip 71 hastada 5 yıla kadar çalışılmıştır. 2 yaşından küçük hastalarda daha sık bildirilen enfeksiyonlar ve ilgili semptomlar dışında, güvenlilik profili tüm pediyatrik yaş gruplarında benzerdir. Ek olarak, Still hastalığı olan 306 pediyatrik hasta, girişimsel olmayan uzun süreli bir güvenlilik çalışmasında 9 yıldan uzun bir süreyle takip edilmiştir. Pediyatrik hastalardaki güvenlilik profili, erişkin popülasyonlarında görülene benzerdir ve klinik olarak anlamlı yeni advers reaksiyonlar görülmemiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi
Klinik çalışmalar sırasında doz sınırlayıcı toksisite gözlenmemiştir.

Sepsis çalışmalarında, 1.015 hasta, 72 saatlik bir tedavi süresi boyunca 2 mg/kg/saat i.v.'ye kadar dozlarda (CAPS, FMF ve Still hastalığı dışındaki farklı bir endikasyonda önerilen dozun ~35 katı) KINERET® almıştır. Bu çalışmalardan elde edilen advers olay profili, CAPS, FMF ve Still hastalığı dışındaki farklı bir endikasyondaki çalışmalarda görülenlerden genel olarak farklılık göstermemektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: İmmünsupresanlar, İnterlökin inhibitörleri
ATC kodu: L04AC03

Etki mekanizması
Anakinra, interlökin-1 tip I reseptörüne (IL-1RI) bağlanmalarını rekabetçi bir şekilde inhibe ederek interlökin-1α (IL-1α) ve interlökin-β'in (IL-β) biyolojik aktivitesini nötralize eder. İnterlökin-1 (IL-1), sinoviyal enflamasyonda önemli olanlar da dahil olmak üzere birçok hücresel yanıta aracılık eden önemli bir proinflamatuvar sitokindir.

Farmakodinamik etkiler
IL-1, CAPS, FMF ve Still hastalığı dışındaki farklı bir endikasyondaki hastaların plazma ve sinovyal sıvısında bulunur ve plazmadaki IL-1 konsantrasyonları ile hastalığın aktivitesi arasında bir korelasyon olduğu bildirilmiştir. Anakinra, nitrik oksit ve prostaglandin E2 indüksiyonu ve/veya sinovyal hücreler, fibroblastlar ve kondrositler tarafından kolajenaz üretimi dahil olmak üzere IL-1 tarafından in vitro olarak ortaya çıkan yanıtları inhibe eder.

COVID-19 hastalarında, alt solunum yolu enfeksiyonundan (ASYE) şiddetli solunum yetmezliğine (SRY) ilerleme, viral olarak enfekte olmuş akciğer epitel hücrelerinden IL-1α'nın erken salınımına bağlıdır ve bu da alveolar makrofajlardan IL-1β dahil olmak üzere daha fazla sitokin üretimini uyarır.

CAPS'li hastaların çoğunda CIAS1/NLRP3 geninde spontan mutasyonlar tanımlanmıştır. CIAS1/NLRP3, iltihaplanmanın bir bileşeni olan kriyopirini kodlar. Aktive edilmiş inflamazom, sistemik enflamasyon da dahil olmak üzere çok çeşitli etkilere sahip olan IL-β'in proteolitik olgunlaşması ve salgılanması ile sonuçlanır. Tedavi edilmeyen CAPS hastaları, normal serum seviyelerine göre daha yüksek CRP, SAA ve IL-6 ile karakterize edilir. KINERET®'in uygulanması, akut faz reaktanlarında bir azalmaya neden olur ve IL-6 ekspresyon seviyesinde bir azalma gözlemlenmiştir. Tedavinin ilk haftalarında akut faz protein seviyelerinde düşüş kaydedilir.

FMF hastalarında, pirin kodlayan MEFV geninin mutasyonu, FMF inflamazomunda interlökin-β'in (IL- β) hatalı fonksiyon göstermesine ve aşırı üretilmesine yol açar. Tedavi edilmemiş FMF, CRP ve SAA artışı ile karakterizedir. KINERET®'in uygulanması, akut faz reaktanlarında (örn. CRP ve SAA) azalmaya neden olur.

Still hastalığı, çeşitli derecelerde artrite ek olarak, yükselen ateş, deri döküntüsü, hepatosplenomegali, serozit ve IL-1 aktivitesinin yön verdiği akut faz reaktanlarında artış gibi sistemik inflamatuvar özellikler ile karakterizedir. Sistemik olarak, IL-1'in hipotalamik ateş yanıtına neden olduğu ve hiperaljeziyi desteklediği bilinmektedir. IL-1'in Still hastalığının patogenezindeki rolü, *ex vivo* ve gen ekspresyon çalışmaları ile gösterilmiştir.

CAPS'de klinik etkililik ve güvenlilik
KINERET®'in güvenliliği ve etkililiği, değişen derecelerde hastalık şiddeti olan CAPS hastalarında gösterilmiştir. Şiddetli CAPS'li (NOMID/CINCA ve MWS) 43 erişkin ve pediyatrik hastayı (8 ay ila < 18 yaş arası 36 hasta) içeren bir klinik çalışmada, tüm hastalarda tedavinin başlamasından sonraki 10 gün içinde anakinraya klinik bir yanıt görülmüştür ve devam ettirilen KINERET® uygulamasıyla 5 yıla kadar sürdürülmüştür.

KINERET® tedavisi, ateş, döküntü, eklem ağrısı, baş ağrısı, yorgunluk ve göz kızarıklığı gibi sık görülen semptomlarda azalma dahil olmak üzere CAPS belirtilerini önemli ölçüde azaltmaktadır. İnflamatuvar biyobelirteçlerin seviyelerinde hızlı ve sürekli bir azalma SAA, CRP ve eritrosit sedimantasyon hızı (ESR) ve inflamatuvar hematolojik değişikliklerin normalleşmesi görülür. Şiddetli CAPS formunda uzun süreli tedavi, göz, iç kulak ve MSS'deki sistemik inflamatuvar organ belirtilerinde iyileşme sağlar. Anakinra tedavisi sırasında işitme ve görme keskinliğinde daha fazla bozulma olmamıştır.

CIAS1 mutasyonunun varlığına göre sınıflandırılan tedaviyle ortaya çıkan advers olayların (AO'lar) analizi, sırasıyla 7,4 ve 9,2 olan genel advers olay raporlama oranlarında CIAS1 ve CIAS1 dışı gruplar arasında büyük bir fark olmadığını göstermiştir. 35'i CIAS1 grubunda (aynı zamanda bir CAPS semptomu olabilir) ve 4'ü CIAS1 dışı grupta oküler hiperemi advers olayı (oran 0,1) olmak üzere 55 advers olayı (oran 0,5) içeren göz bozuklukları hariç, sistem organ sınıfı düzeyinde gruplar için benzer oranlar elde edilmiştir.

FMF'de klinik etkililik ve güvenlilik

Kolşisine dirençli FMF hastalarının tedavisinde KINERET®'in güvenliliği ve etkililiği, 4 aylık bir tedavi süresine sahip randomize, çift kör ve plasebo kontrollü yayınlanmış bir çalışmada gösterilmiştir. Birincil etkililik sonuçları, aylık atak sayısı ve ayda ortalama 1'den az atağı olan hasta sayısı olarak belirlenmiştir. Kolşisine dirençli FMF'li 25 hasta kaydedilmiş, 12'si KINERET® ve 13'ü plasebo alacak şekilde randomize edilmiştir. Hasta başına ortalama aylık atak sayısı, KINERET® (1,7) alan hastalarda plaseboya (3,5) kıyasla önemli ölçüde daha düşük olmuştur. Ayda 1'den az atak geçiren hasta sayısı KINERET® grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur; plasebo grubunda 0 hasta ile karşılaştırıldığında 6 hasta.

FMF'li, kolşisine karşı toleranssız veya kolşisine dirençli FMF'li hastalarda yayınlanmış ek veriler, hem klinik atak semptomlarında hem de CRP ve SAA gibi inflamatuvar belirteçlerin düşük seviyelerinde KINERET®'in klinik etkisinin belirgin olduğunu göstermektedir. Yayınlanmış çalışmalarda, FMF'li hastalarda anakinranın güvenlilik profili genel olarak diğer endikasyonlardakine benzerdir.

Still hastalığında klinik etkililik ve güvenlilik

KINERET®'in Still hastalığının (SJIA ve AOSD) tedavisi için etkililiği ve güvenliliği, 12 hafta boyunca tedavi edilen, 6'sı KINERET® alan 11 hastada (1 ila 51 yaş arası) randomize, çift kör, plasebo kontrollü çok merkezli bir çalışmada değerlendirilmiştir. KINERET®, 2. haftada ateş yokluğu ile birlikte birincil sonlanım noktası ACR30 yanıtında plaseboya üstünlüğüyle gösterildiği gibi Still hastalığının tedavisinde etkili olmuştur (p değeri = 0,0022). 2. haftada ACR30, ACR50, ACR70 ve ACR90 yanıtlarında KINERET®'in gösterilen etkililiği, 12 haftalık tedavi süresi boyunca sürdürülmüştür. Çalışmada anlamlı herhangi bir beklenmeyen güvenlilik bulgusu gözlemlenmemiştir ve sonuçlar KINERET®'in bilinen güvenlilik profili ile uyumlu olmuştur.

Güvenlilik ve etkililik, 1 yıla kadar KINERET® ile tedavi edilen 24 SJIA hastasında yapılan yayınlanmış randomize kontrollü bir çalışmada gösterilmiştir. 1 aylık kör fazdan sonra, KINERET® ile tedavi edilen gruptaki 12 hastanın 8'i, plasebo grubundaki 12 hastanın 1'ine kıyasla modifiye ACRpedi30 yanıt verenleri olarak tanımlanmıştır. Aynı zamanda, KINERET® ile tedavi edilen gruptaki 12 kişiden 7'si ACRpedi50 yanıt verenleri olarak ve 12 kişiden 5'i ACRpedi70 yanıt verenleri olarak sınıflandırılırken bu sonuç plasebo grubunda hiçbir gönüllüde gözlenmemiştir. 16 hasta müteakip açık etiketli fazı tamamlamış, 12. ayda yanıt veren 7 kişiden 6'sı glukokortikoid tedavisini durdurmuş ve bunlardan 5'inde inaktif hastalık söz konusu olmuştur.

Yeni başlangıçlı SJIA'lı 20 hastanın yer aldığı yayımlanmış prospektif, kontrolsüz, gözlemsel bir kohort çalışmasında KINERET®, NSAID'lere yanıt vermeyen fakat DMARD'lar, sistemik glukokortikoidler veya diğer biyolojik ajanlar kullanılmadan önce başlangıç tedavisi olarak kullanılmıştır. KINERET® ile tedavi, 20 hastanın 18'inde vücut ısısının normalleşmesiyle sonuçlanmıştır. 1 yıllık takipte, 20 hastadan 18'i en azından uyarlanmış ACRpedi 70 yanıtı göstermiş ve 20 hastadan 17'si, inaktif hastalığın yanı sıra uyarlanmış ACRpedi 90 yanıtına ulaşmıştır.

Still hastalığı olan 306 pediyatrik hastada yapılan girişimsel olmayan bir güvenlilik çalışması, herhangi bir yeni güvenlilik bulgusu olmaksızın KINERET®'in uzun süreli güvenlilik profilini doğrulamıştır. Hastaların yaklaşık yarısı (%46,1) en az 1 yıl, %28,1'i ise en az 2 yıl boyunca sürekli olarak KINERET® tedavisi görmüştür. Ciddi AO'lar dahil advers olayların paterni ve sıklığı, KINERET®'in bilinen güvenlilik profili ile uyumlu olmuştur. Genel olarak, advers olayların oranı tedavinin ilk 6 ayında en yüksek olmuş ve sonraki zaman periyotlarında kayda değer şekilde düşmüştür. KINERET® tedavisi sırasında ölüm meydana gelmemiştir. Advers olaylar nedeniyle az sayıda hasta tedaviyi kesmiştir. KINERET®'in kesilmesinin ana nedeni etkisizliktir. Ancak, en yaygın ikinci bırakma nedeninin hastalık remisyonudur. SJIA hastalarında KINERET® ile uzun süreli tedavi iyi tolere edilmiş ve zamanla Makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) dahil advers olayların insidans oranında genel bir artış olmamıştır.

KINERET®'in DMARD'lara karşı güvenliliği ve etkililiği, glukokortikoid bağımlı refrakter AOSD'li 22 hasta üzerinde yayınlanmış 24 haftalık çok merkezli, randomize, açık etiketli bir çalışmada bildirilmiştir. 24. haftada, KINERET® alan 12 hastanın 6'sı remisyondayken, DMARD alan 10 hastanın 2'sinin remisyonda olduğu görülmüştür. Açık etiketli bir uzatma fazı sırasında, 24 hafta içinde iyileşme olmazsa, karşılaştırma ilacıyla değiştirme veya ilave tedavi mümkün olmuştur. 17 hasta açık etiketli uzatma aşamasını tamamlamış (52. hafta) olup bunlar arasında KINERET® ile tedavi edilen 14 hastanın 7'si ve DMARD kullanan 3 hastanın 2'sinin o zaman noktasında remisyonda olduğu belirlenmiştir.

Still hastalığında yayınlanan ek veriler, KINERET®'in ateş, döküntü ve akut faz reaktanlarının yükselmesi gibi sistemik özelliklerin hızlı bir şekilde düzelmesine neden olduğunu göstermektedir. KINERET® tedavisine başlandıktan sonra birçok durumda glukokortikoid dozları azaltılabilmektedir.

Pediyatrik popülasyon
Genel olarak, KINERET®'in etkililik ve güvenlilik profili, CAPS veya Still hastalığı olan erişkin ve pediyatrik hastalarda benzerdir.

CAPS, FMF ve Still hastalığı dışındaki farklı bir endikasyondaki pediyatrik hastalarda güvenlilik
KINERET®, poliartiküler seyirli CAPS, FMF ve Still hastalığı dışındaki farklı bir endikasyondaki 86 hastada (2-17 yaş arası) günde 1 mg/kg subkutan dozda, maksimum 100 mg doza kadar tek bir randomize, kör çok merkezli çalışmada incelenmiştir. 12 haftalık açık etiketli bir çalışmanın ardından klinik yanıt elde eden 50 hasta, 16 hafta daha günlük olarak uygulanan KINERET®, (25 hasta) veya plaseboya (25 hasta) randomize edilmiştir. Bu hastaların bir alt grubu, eşlik eden bir uzatma çalışmasında 1 yıla kadar KINERET® ile açık etiketli tedaviye devam etmiştir. Bu çalışmalarda yetişkin CAPS, FMF ve Still hastalığı dışındaki farklı bir endikasyondaki hastalarda görülene benzer bir advers olay profili gözlenmiştir. Bu çalışma verileri etkinliği göstermek için yetersizdir ve bu nedenle KINERET®'in CAPS, FMF ve Still hastalığı dışındaki farklı bir endikasyonda pediyatrik kullanım için önerilmemektedir.

İmmünojenisite
Bkz. Bölüm 4.8.

5.2. Farmakokinetik özellikler
Genel özellikler

Emilim:
Sağlıklı gönüllülerde (n = 11) 70 mg subkutan bolus enjeksiyonundan sonra anakinranın mutlak biyoyararlanımı %95'tir. Absorpsiyon süreci, subkutan enjeksiyondan sonra anakinranın plazmadan kaybolması için hız sınırlayıcı faktördür. CAPS, FMF ve Still hastalığı dışındaki farklı bir endikasyondaki hastalarda maksimum anakinra plazma konsantrasyonları, anakinranın klinik olarak ilgili dozlarda (1 ila 2 mg/kg; n = 18) subkutan uygulamasından 3 ila 7 saat sonra ortaya çıkmıştır.

Dağılım:
Plazma konsantrasyonu, fark edilebilir bir dağılım fazı olmadan azalmış ve terminal yarılanma ömrü 4 ila 6 saat arasında değişmiştir. CAPS, FMF ve Still hastalığı dışındaki farklı bir endikasyondaki hastalarda, 24 haftaya kadar günlük subkutan dozlardan sonra beklenmeyen bir anakinra birikimi gözlenmemiştir. Ortalama (SD) klerens (CL/F) ve dağılım hacmi (Vd/F) tahminleri 35 CAPS, FMF ve Still hastalığı dışındaki farklı bir endikasyondaki hastada yapılan iki PK çalışmasından elde edilen verilerin popülasyon analizi ile sırasıyla 105(27) ml/dak ve 18.5(11) l olarak bulunmuştur.

Biyotransformasyon:
Geçerli değildir.

Eliminasyon:
CAPS, FMF ve Still hastalığı dışındaki farklı bir endikasyondaki 35 hastada yapılan iki PK çalışmasından elde edilen verilerin popülasyon analizi ile tahmini sırasıyla 105(27) ml/dak ve 18.5(11) l olarak bulunmuştur. İnsan ve hayvan verileri, böbreğin anakinranın eliminasyonundan sorumlu ana organ olduğunu göstermiştir. CAPS, FMF ve Still hastalığı dışındaki farklı bir endikasyondaki hastalarda anakinra klerensi, artan kreatinin klerensi ile artış göstermiştir.

Demografik değişkenlerin anakinranın farmakokinetiği üzerindeki etkisi, 24 haftaya kadar 30, 75 ve 150 mg dozlarında günlük subkutan anakinra enjeksiyonu alan 341 hastayı kapsayan popülasyon farmakokinetik analizi kullanılarak incelenmiştir. Tahmini anakinra klerensi, artan kreatinin klerensi ve vücut ağırlığı ile artmıştır. Popülasyon farmakokinetik analizi, subkutan bolus uygulamasından sonra ortalama plazma klerens değerinin erkeklerde kadınlara göre yaklaşık %14 ve 65 yaş ve üzeri gönüllüler ile karşılaştırıldığında 65 yaşından küçük gönüllülerde yaklaşık %10 daha yüksek olduğunu göstermiştir. Ancak, kreatinin klerensi ve vücut ağırlığı için düzeltme yapıldıktan sonra, cinsiyet ve yaşın ortalama plazma klerensi için önemli faktörler olmadığı görülmüştür. Yaş veya cinsiyete göre doz ayarlaması gerekli değildir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:
Genel olarak CAPS hastalarındaki farmakokinetik CAPS, FMF ve Still hastalığı dışındaki farklı bir endikasyondaki hastalardakine benzerdir. CAPS hastalarında, orantılı artıştan daha yüksek olma yönünde hafif bir eğilim ile yaklaşık doz doğrusallığı kaydedilmiştir. 4 yaşından küçük çocuklarda farmakokinetik veriler eksiktir fakat 8 aylıktan itibaren klinik deneyim mevcuttur ve önerilen günlük 1 -2 mg/kg dozuyla başlandığında, herhangi bir güvenlilik endişesi tanımlanmamıştır. Yaşlı CAPS hastalarında farmakokinetik veriler eksiktir. Beyin omurilik sıvısına dağılım gösterilmiştir.

28 hafta boyunca SJIA hastalarında (3 ila 17 yaş arası) medyan kararlı durum doza normalize edilmiş anakinra konsantrasyonu, CAPS, FMF ve Still hastalığı dışındaki farklı bir endikasyondaki hastalarda gözlenen ile benzer olmuştur.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Karaciğer yetmezliği
Tek bir 1 mg/kg intravenöz doz verilen, karaciğer fonksiyon bozukluğu (Child-Pugh Sınıf B) olan 12 hastayı içeren bir çalışma yapılmıştır. Farmakokinetik parametreler, sağlıklı gönüllülerle yapılan bir çalışmadan elde edilen verilerle karşılaştırıldığında, klerenste yaklaşık %30'luk bir azalma dışında, sağlıklı gönüllülerden önemli ölçüde farklı olmamıştır. Karaciğer yetmezliği popülasyonunda kreatinin klerensinde karşılık gelen bir azalma görülmüştür. Buna göre, klerensteki azalmayı büyük olasılıkla bu popülasyonda böbrek fonksiyonundaki azalma açıklamaktadır. Bu veriler, Child-Pugh Sınıf B karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması gerekmediğini desteklemektedir. Bkz. Bölüm 4.2.

Böbrek yetmezliği
Hafif (kreatinin klerensi 50-80 ml/dak) ve orta (kreatinin klerensi 30-49 ml/dak) böbrek yetmezliği olan hastalarda KINERET®'in ortalama plazma klerensi sırasıyla %16 ve %50 azalmıştır. Şiddetli böbrek yetmezliği ve son dönem böbrek hastalığında (kreatinin klerensi <30 ml/dak), ortalama plazma klerensi sırasıyla %70 ve %75 oranında azalmıştır. Uygulanan KINERET® dozunun %2,5'inden azı hemodiyaliz veya sürekli ayaktan periton diyalizi ile uzaklaştırılmıştır. Bu veriler, hafif böbrek yetmezliği (CLcr 50 ila 80 ml/dakika) olan hastalarda doz ayarlamasına gerek olmadığını desteklemektedir. Bkz. Bölüm 4.2.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Anakinra, insan dozunun 100 katına (2 mg/kg/gün) kadarki dozlarda sıçanlarda fertilite, erken gelişim, embriyo-fetal gelişim veya peri- ve postnatal gelişim üzerinde gözlemlenebilen bir etki göstermemiştir. İnsan dozunun 100 katı dozlarda tavşanda embriyo-fetal gelişim üzerinde hiçbir etki gözlenmemiştir.

DNA ile ilgili tehlikeleri belirlemek için tasarlanmış standart bir test dizisinde, anakinra bakteri veya memeli hücresi gen mutasyonlarını indüklememiştir. Anakinra, farelerde kemik iliği hücrelerinde kromozom anormallikleri veya mikronükleus insidansını da artırmamıştır. Anakinranın karsinojenik potansiyelini değerlendirmek için uzun süreli çalışmalar yapılmamıştır. IL-1ra'yı aşırı eksprese eden farelerden ve IL-1ra mutantı inaktive edilen farelerden elde edilen veriler, tümör gelişimi riskinin arttığını göstermemiştir.

Sıçanlarda yapılan resmi bir toksikolojik ve toksikokinetik etkileşim çalışması, KINERET®'in metotreksatın toksikolojik veya farmakokinetik profilini değiştirdiğine dair hiçbir kanıt ortaya koymamıştır.

Doğumdan sonraki 7. günden ergenliğe kadar insan dozunun 100 katına kadar dozlarda tedavi edilen juvenil sıçanlar, tedavinin advers etkilerine ilişkin bir belirti göstermemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi
Sitrik asit, susuz
Sodyum klorür
Disodyum edetat dihidrat
Polisorbat 80
Sodyum hidroksit
Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler
Geçimlilik çalışmaları bulunmadığından bu tıbbi ürün, diğer tıbbi ürünler ile karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü
36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler
2ºC - 8ºC arasında buzdolabında saklayınız. Dondurmayınız. Işıktan korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

KINERET®, ayakta tedavide kullanım amacıyla, son kullanma tarihi geçmemek koşuluyla 25°C'nin üzerinde olmayan bir sıcaklıkta 72 saat süreyle buzdolabı dışında tutulabilir. Buzdolabından çıkarıldıktan sonra, KINERET® 72 saat içinde kullanılmalı, aksi takdirde atılmalıdır. KINERET® oda sıcaklığında saklandığında tekrar buzdolabına konulmamalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği
Piston tıpalı (bromobütil kauçuk) ve 29 gauge iğneli, dereceli kullanıma hazır enjektör içinde (Tip I cam) 0,67 ml enjeksiyonluk çözelti. Kullanıma hazır enjektör, iç iğne kapağına bağlı dış sert plastik iğne muhafazasına sahiptir. Enjektör veya iğne muhafazası bileşenlerinin hiçbiri doğal kauçuk lateksten imal edilmemiştir.

7 veya 28 (4 adet 7 kullanıma hazır enjektör paketi içeren çoklu paket) adet kullanıma hazır enjektör içeren ambalaj büyüklüğü

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

KINERET® steril bir çözeltidir. Tek kullanımlıktır.

Çalkalamayınız. Enjekte etmeden önce kullanıma hazır enjektörün oda sıcaklığına gelmesini bekleyiniz.

Uygulamadan önce çözeltiyi partikül madde ve renk bozulması açısından görsel olarak inceleyiniz. Yalnızca ürün ile ilgili yarı saydam ila beyaz arası amorf partiküller içerebilen berrak, renksiz ila beyaz arası çözeltiler enjekte edilmelidir.

Bu partiküllerin varlığı ürünün kalitesini etkilemez.

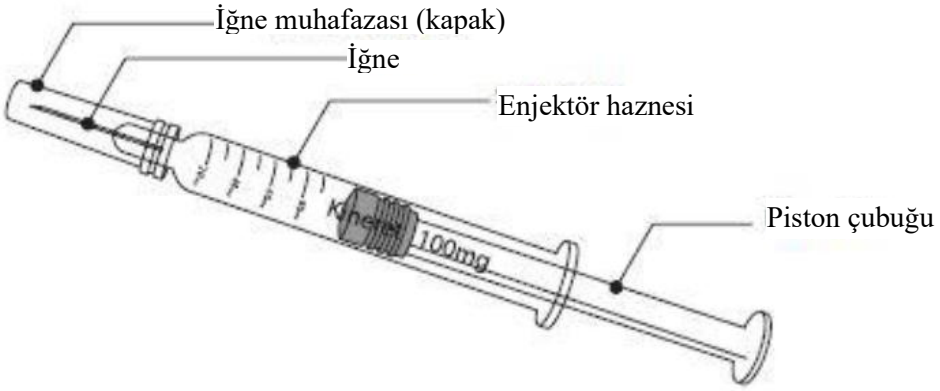
Kullanıma hazır enjektör tek kullanımlıktır. Kullanılmayan tıbbi ürün varsa atınız.

Hazırlama ve Uygulama Talimatları

Bu bölüm kendinize veya çocuğunuza KINERET® enjeksiyonunu nasıl yapacağınıza ilişkin bilgiler içerir. Bir doktor, hemşire veya eczacıdan eğitim almadığınız sürece kendinize veya çocuğunuza enjeksiyon yapmaya çalışmamanız önemlidir. Nasıl enjekte edeceğiniz konusunda sorularınız olursa, lütfen yardım için doktorunuza, hemşirenize veya eczacınıza danışınız.

Siz veya size enjekte eden kişi KINERET® kullanıma hazır enjektörü nasıl kullanacak?

Kendinize veya çocuğunuza her gün aynı saatte enjeksiyon yapmanız gerekecektir. KINERET® derinin hemen altına enjekte edilir. Buna subkutan enjeksiyon denir.



Ekipman:
Kendinize veya çocuğunuza subkutan enjeksiyon yapmak için aşağıdakilere ihtiyacınız olacaktır:

- KINERET® kullanıma hazır enjektörü
- alkollü mendil veya benzeri; ve
- steril gazlı bez veya peçete

Kendinize veya çocuğunuza subkutan KINERET® enjeksiyonunu yapmadan önce ne yapmalısınız?

1. KINERET® kullanıma hazır enjektörünüzü buzdolabından çıkarınız.
2. Kullanıma hazır enjektörü sallamayınız.
3. Kullanıma hazır enjektör etiketindeki son kullanma tarihini (EXP) kontrol ediniz. Tarih, belirtilen ayın son gününü geçmişse kullanmayınız.
4. KINERET®'in görünüşünü kontrol ediniz. Berrak, renksiz ile beyaz arası bir çözelti olmalıdır. Çözeltide yarı saydam ile beyaz arası bazı protein parçacıkları olabilir. Bu parçacıkların varlığı ürünün kalitesini etkilemez. Çözelti renksiz veya bulanıksa veya yarı saydam ile beyaz arası parçacıklar dışında parçacıklar mevcutsa kullanılmamalıdır.
5. Daha rahat bir enjeksiyon için, kullanıma hazır enjektörü oda sıcaklığında yaklaşık 30 dakika bekletiniz veya birkaç dakika nazikçe elinizde tutunuz. KINERET®'i başka bir şekilde **ısıtmayınız** (örneğin mikrodalgada veya sıcak suda ısıtmayınız).
6. Enjekte etmeye hazır olana kadar enjektörün kapağını **çıkarmayınız**.
7. **Ellerinizi iyice yıkayınız**.
8. Rahat, iyi aydınlatılmış, temiz bir yüzey bulunuz ve ihtiyacınız olan tüm ekipmanı elinizin altında bulundurunuz.

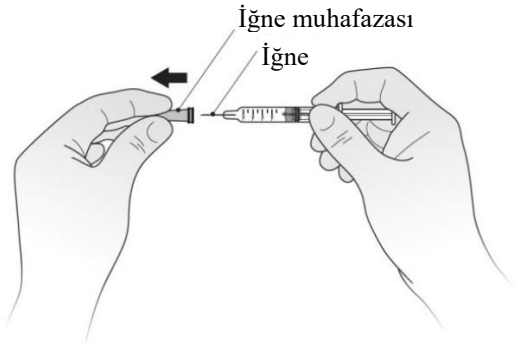
9. Doktorunuzun size verdiği KINERET® dozunu bildiğinizden emin olunuz; 20 ila 90 mg, 100 mg veya daha yüksek.

- Doktorunuz 100 mg'lık bir doz reçete etmişse, "**100 mg doz nasıl hazırlanır?**" bölümüne gidiniz.
- Doktorunuz daha düşük bir doz reçete ettiyse, "**20 ila 90 mg doz nasıl hazırlanır?**" bölümüne gidiniz.

100 mg doz nasıl hazırlanır?

KINERET®'i enjekte etmeden önce aşağıdakileri yapmalısınız:

1. Enjektör haznesini tutunuz ve iğnenin kapağını bükmeden nazikçe çıkarınız. **Şekil A**'da gösterildiği gibi düz bir şekilde çekiniz. İğneye dokunmayınız veya pistonu itmeyiniz. İğne kapağını hemen atınız.
2. Kullanıma hazır enjektörde küçük bir hava kabarcığı görebilirsiniz. Enjeksiyondan önce hava kabarcığının çıkarılması gerekmez. Çözeltinin hava kabarcığı ile enjekte edilmesi zararsızdır.



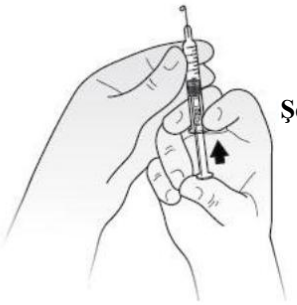
Şekil A

3. Artık kullanıma hazır enjektörü "**Enjeksiyonunuzu nereye yapmalısınız**?" bölümünde ve "**Enjeksiyonunuzu nasıl yaparsınız?**" bölümünde açıklandığı şekilde kullanabilirsiniz.

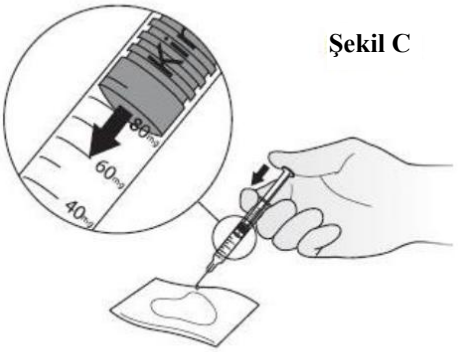
20 ila 90 mg doz nasıl hazırlanır?

KINERET®'i enjekte etmeden önce aşağıdakileri yapmalısınız:

1. Enjektör haznesini tutunuz ve iğnenin kapağını bükmeden nazikçe çıkarınız. **Şekil A**'da gösterildiği gibi düz bir şekilde çekiniz. İğneye dokunmayınız veya pistonu itmeyiniz. İğne kapağını hemen atınız.
2. Enjektörü, **Şekil B**'de gösterildiği gibi iğne düz yukarı bakacak şekilde bir elinize yerleştirmeniz gerekir. Başparmağınızı piston çubuğunun üzerine koyunuz ve iğnenin ucunda küçük bir sıvı damlası görene kadar yavaşça bastırınız.
3. Enjektörü, iğne aşağıyı gösterecek şekilde çeviriniz. Düz bir yüzeye steril bir gazlı bez veya peçete yerleştiriniz ve enjektörü, iğne gazlı bez veya peçeteye bakacak şekilde, **Şekil C**'de gösterildiği gibi bunun üzerinde tutunuz. İğnenin gazlı bez veya peçeteye dokunmadığından emin olunuz.
4. Başparmağınızı piston çubuğunun üzerine koyunuz ve pistonun ön tarafı KINERET® dozunuzun ölçek işaretine ulaşana kadar yavaşça itiniz. (Doktorunuz size hangi dozu kullanmanız gerektiğini söyleyecektir.) Dışarı çıkan sıvı, **Şekil C**'de gösterildiği gibi gazlı bez veya peçete tarafından emilecektir.
5. Doğru dozu ayarlayamıyorsanız, enjektörü atınız ve yenisini kullanınız.
6. Artık kullanıma hazır enjektörü "**Enjeksiyonunuzu nereye yapmalısınız**?" bölümünde ve "**Enjeksiyonunuzu nasıl yaparsınız?**" bölümünde açıklandığı şekilde kullanabilirsiniz.



Şekil B

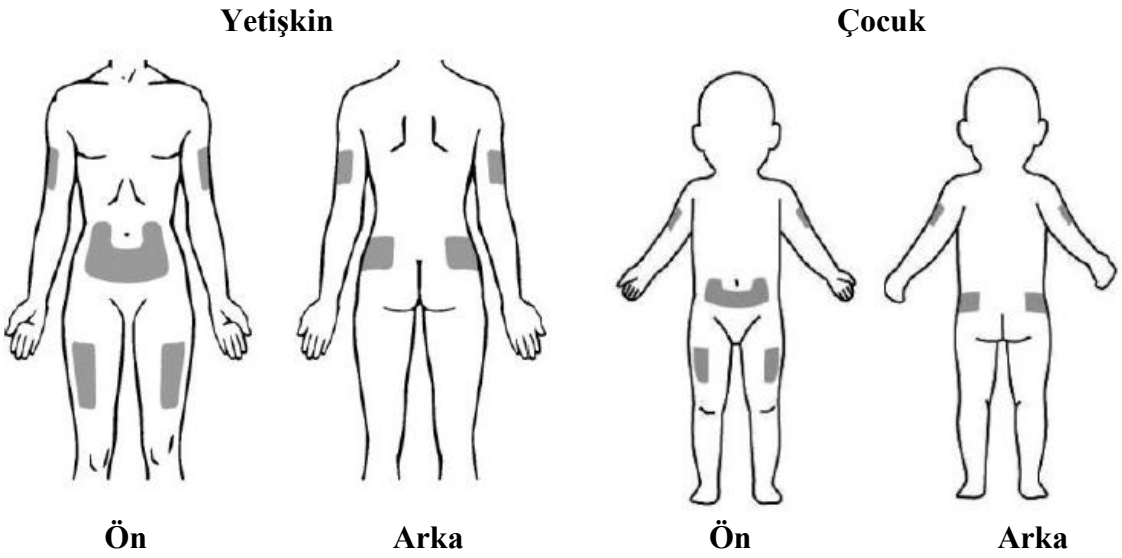


Şekil C

Enjeksiyonunuzu nereye yapmalısınız?

Kendinize veya çocuğunuza enjekte etmek için en uygun yerler (**Bkz. Şekil D**):

- karın (göbek deliğinin çevresi hariç)
- uylukların üst kısmı
- kalçaların üst dış bölgeleri; ve
- üst kolların dış alanı



Şekil D

Her seferinde enjekte ettiğiniz yeri değiştiriniz, böylece bir bölgede ağrınız olmayacaktır. Başka biri sizin için enjeksiyon yapıyorsa, kollarınızın arkasını da kullanabilir.

Enjeksiyonunuzu nasıl yaparsınız?

1. Deriyi alkollü mendil kullanarak dezenfekte ediniz ve ezmeden deriyi baş ve işaret parmağınız arasında sıkıştırınız.
2. İğneyi hemşireniz veya doktorunuzun gösterdiği şekilde deriye tamamen batırınız.
3. Sıvıyı yavaşça ve eşit şekilde enjekte ediniz, deriyi daima **Şekil E**'de olduğu gibi sıkıştırınız.



Şekil E

4. Sıvıyı enjekte ettikten sonra iğneyi çıkarınız ve deriyi bırakınız.
5. Kullanılmayan ilaç varsa atılmalıdır. Her enjektörü yalnızca bir enjeksiyon için kullanınız. Enfeksiyona neden olabileceğinden enjektörü tekrar kullanmayınız.

Unutmayınız

Herhangi bir sorununuz olursa, lütfen doktorunuzdan veya hemşirenizden yardım ve tavsiye istemekten çekinmeyiniz.

Kullanılmış enjektör ve malzemelerinin atılması

- Kullanılmış iğnelere kapaklarını geri takmayınız.
- Kullanılmış enjektörleri çocukların erişemeyeceği ve göremeyeceği yerlerde saklayınız.
- Kullanmış olduğunuz kullanıma hazır enjektörleri asla normal ev çöp kutusuna atmayınız.
- 100 mg'dan daha düşük bir doz aldıysanız, enjektörden gazlı bez veya peçete üzerine sıvı çıkarmanız söylenecektir. Enjeksiyondan sonra ıslak gazlı bezi veya peçeteyi enjektörünüzle birlikte atınız ve yüzeyi yeni bir peçete ile temizleyiniz.
- Kullanılmış kullanıma hazır enjektör veya KINERET® çözeltisinin olduğu gazlı bez veya peçete yerel gerekliliklere uygun olarak atılmalıdır. Artık gerekmeyen ilaçları nasıl atacağınızı eczacınıza sorunuz. Bu önlemler çevrenin korunmasına yardımcı olacaktır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik"lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Proceutica İlaç Pazarlama ve Danışmanlık A.Ş.
Huzur Mah. Metin Oktay Cad.
Nurol Life Blok No:3 İç Kapı No: 49
34396 Sarıyer/İstanbul
Tel : +90 212 843 47 44
Faks : +90 212 843 47 45

8. RUHSAT NUMARASI

2024/127

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 03.05.2024
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ