

Kineret - Informações essenciais compatíveis com o RCM

Nome do medicamento: Kineret 100 mg/0,67 ml solução injetável em seringa pré-cheia. **Composição qualitativa e quantitativa:** Cada seringa graduada pré-cheia contém 100 mg de anacina* por 0,67 ml (150 mg/ml). * Antagonista do recetor humano da interleucina-1 (r-metHuIL-1ra) produzido em células de *Escherichia coli* por tecnologia de ADN recombinante. **Forma farmacêutica:** Solução injetável (injetável). Solução injetável límpida, incolor a esbranquiçada, que pode conter algumas partículas amorfas de medicamento, translúcidas a esbranquiçadas. **Indicações terapêuticas:** Artrite reumatoide (AR): Kineret é indicado em adultos no tratamento dos sinais e sintomas da AR, em combinação com metotrexato, com uma resposta inadequada ao metotrexato utilizado isoladamente. COVID-19 Kineret é indicado para o tratamento da doença por coronavírus 2019 (COVID-19) em doentes adultos com pneumonia com necessidade de oxigénio suplementar (oxigénio de baixo ou alto fluxo) que estão em risco de progressão para insuficiência respiratória grave determinado pela concentração plasmática do recetor do ativador de plasminogénio da uroquinase *solúvel* (suPAR) ≥ 6 ng/ml (ver secções **Posologia e modo de administração** e **Advertências e precauções especiais de utilização**). Síndromes febris periódicas: Kineret é indicado para o tratamento das seguintes síndromes febris periódicas autoinflamatórias em adultos, adolescentes, crianças e lactentes com 8 meses de idade ou mais com um peso corporal de 10 kg ou superior: Síndromes periódicas associadas à criopirina (CAPS)- Kineret é indicado para o tratamento de CAPS, incluindo: Doença Inflamatória Multissistémica de Início Neonatal (NOMID)/Síndrome Crónica Infantil Neurológica, Cutânea e Articular (CINCA), Síndrome de Muckle-Wells (MWS) e Síndrome Autoinflamatória Familiar induzida pelo Frio (FCAS). Febre mediterrânica familiar (FMF): Kineret é indicado para o tratamento da febre mediterrânica familiar (FMF). Kineret deve ser administrado em associação com colchicina, se apropriado. Doença de Still: Kineret é indicado em adultos, adolescentes, crianças e lactentes com 8 meses de idade ou mais, com um peso corporal de 10 kg ou superior, para o tratamento da doença de Still, incluindo a Artrite Idiopática Juvenil Sistémica (SJA) e a Doença de Still do adulto (AOSD), com manifestações sistémicas ativas de uma atividade moderada a elevada da doença, ou em doentes com uma atividade persistente da doença após tratamento com anti-inflamatórios não esteroides (AINE) ou com glucocorticoides. Kineret pode ser administrado em monoterapia ou em associação com outros anti-inflamatórios e com fármacos modificadores da evolução da doença reumatisal (DMARDs). **Posologia e modo de administração:** O tratamento com Kineret deve ser iniciado e supervisionado por médicos especialistas com experiência no diagnóstico e tratamento da AR, COVID-19, CAPS, FMF e doença de Still, respetivamente. Análise de suPAR: Se especificado na indicação, a seleção de doentes para tratamento com Kineret deve basear-se num nível de suPAR ≥ 6 ng/ml medido mediante uma análise validada (ver secções **Indicações terapêuticas** e **Advertências e precauções especiais de utilização**). O esquema posológico proposto em diferentes grupos populacionais e indicação terapêutica pode ser consultada no RCM deste medicamento. Modo de administração: Kineret é administrado por injeção subcutânea. Kineret é fornecido numa seringa pré-cheia graduada pronta a ser utilizada. A seringa pré-cheia graduada permite doses entre 20 e 100 mg. Como a dose mínima é de 20 mg, a seringa não é adequada para doentes pediátricos com um peso corporal inferior a 10 kg. A seringa pré-cheia não deve ser agitada. É recomendado alternar o local de injeção para evitar desconforto no local de injeção. **Contraindicações:** Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes (ácido cítrico anidro, cloreto de sódio, edetato dissódico di-hidratado, polissorbatos 80, hidróxido de sódio, água para preparações injetáveis) ou a proteínas derivadas da *E. coli*. O tratamento com Kineret não pode ser iniciado em doentes com neutropenia ($CAN < 1,5 \times 10^9/l$). **Advertências e precauções especiais de utilização** Rastreabilidade De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara. Reações alérgicas Reações alérgicas, incluindo reações anafiláticas e angioedema, foram notificadas com pouca frequência. A maioria destas reações foram erupções maculopapulares ou urticária. No caso de ocorrer uma reação alérgica grave, deve suspender-se a administração de Kineret e iniciar-se o tratamento adequado. Acontecimentos hepáticos Em estudos clínicos, verificaram-se elevações transitórias das enzimas hepáticas. Estas elevações não foram associadas a sinais ou sintomas de lesão hepatocelular, exceto no caso de um doente com SJA que desenvolveu uma hepatite grave relacionada com uma infeção pelo citomegalovírus. Infeções graves Kineret foi associado a um aumento da incidência de infeções graves (1,8%) vs placebo (0,7%) em doentes com AR. Num pequeno número de doentes com asma, a incidência de infeção grave foi superior nos doentes tratados com Kineret (4,5%), comparativamente aos doentes tratados com placebo (0%), estas infeções foram principalmente relacionadas com o trato respiratório. Não se deve iniciar o tratamento com Kineret em doentes com infeções ativas. Deve suspender-se o tratamento com Kineret em doentes com AR se se desenvolver uma infeção grave. Nos doentes com CAPS ou com FMF tratados com Kineret, existe um risco de recidiva/agravamento da doença quando se suspende o tratamento com Kineret. O tratamento com Kineret pode continuar também durante uma infeção grave, se houver uma monitorização cuidadosa. O tratamento da COVID-19 com Kineret pode continuar apesar das infeções (secundárias). Compromisso renal Kineret é eliminado por filtração glomerular e metabolismo tubular subsequente. Em doentes com compromisso renal grave ($CL_{Cr} < 30$ ml/min) ou com doença renal em fase terminal, incluindo diálise, deve considerar-se a administração da dose prescrita de Kineret em dias alternados. Neutropenia Kineret foi frequentemente associado com neutropenia ($CAN < 1,5 \times 10^9/l$) em estudos controlados por placebo na AR e observaram-se casos de neutropenia em doentes com COVID-19, CAPS e doença de Still. O tratamento com Kineret não deve ser iniciado em doentes com neutropenia ($CAN < 1,5 \times 10^9/l$). Acontecimentos pulmonares Foram recebidas notificações de casos de doença pulmonar intersticial, proteinose alveolar pulmonar e hipertensão pulmonar durante a utilização pós comercialização em doentes, sobretudo em doentes pediátricos com doença de Still tratados com inibidores de IL 6 e IL 1, incluindo Kineret. Parece haver sobre-representação de doentes com trissomia 21. Reação medicamentosa com eosinofilia e síndromas sistémicos (DRESS) Foi notificada raramente reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS) em doentes tratados com Kineret, predominantemente em doentes com artrite idiopática juvenil sistémica (SJA). Doenças oncológicas Os doentes com AR podem ter um risco superior (em média 2-3 vezes) de desenvolverem linfoma. Vacinação Em doentes a receber Kineret, não existem dados disponíveis sobre os efeitos da vacinação com outros antígenos inativos ou com as vacinas contra a COVID-19. Não existem dados disponíveis, quer nos efeitos da vacinação com vacinas vivas, quer na transmissão secundária de infeção por estas vacinas, em doentes a receber Kineret. Tratamento concomitante com Kineret e antagonistas do TNF- α A administração concomitante de Kineret e etanercept foi associada a um aumento do risco de infeções graves e de neutropenia, quando comparado com o tratamento só com etanercept em doentes com AR. Esta associação de tratamentos não demonstrou um aumento do benefício clínico. A administração concomitante de Kineret e etanercept ou outros antagonistas do TNF α não é recomendada. Doentes com COVID-19 O efeito do tratamento com Kineret não foi estabelecido em doentes com COVID-19 com suPAR < 6 ng/ml. O tratamento com Kineret não deve ser iniciado em doentes com necessidade de ventilação mecânica não-invasiva ou invasiva, ou oxigenação por membrana extracorpórea (OMEC) uma vez que a eficácia não foi estabelecida nessas populações de doentes. Teor em sódio Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose de 100 mg ou seja, é praticamente “isento de sódio”. **Interações medicamentosas e outras formas de interação** Não foram formalmente estudadas as interações entre o Kineret e outros fármacos. Tratamento concomitante com Kineret e antagonistas do TNF- α Foi observado num ensaio clínico com doentes com AR a receber metotrexato, que a adição de Kineret e etanercept resultou numa taxa mais elevada de infeções graves (7%) e neutropenia, quando comparado com doentes tratados em monoterapia com etanercept e igualmente superior ao observado em ensaios clínicos anteriores onde apenas se utilizou Kineret. Não é recomendada a administração concomitante de Kineret com etanercept ou outro antagonista do TNF- α . Substratos do citocromo P450 A formação de enzimas CYP450 é suprimida pelo aumento dos níveis de

citocinas (por exemplo, IL-1) durante a inflamação crónica. Assim, poderá presumir-se que, para um antagonista do recetor da IL-1, tal como o anacina, a formação de enzimas CYP450 poderá ser normalizada durante o tratamento. Isto seria clinicamente relevante para substratos do CYP450 com um índice terapêutico estreito (por exemplo, varfarina e fenitoína). **Efeitos indesejáveis** Resumo do perfil de segurança Em estudos controlados com placebo em doentes com AR, as reações adversas mais frequentemente notificadas com Kineret foram reações no local de injeção (RLI), que foram de natureza ligeira a moderada na maioria dos doentes. A razão mais frequente de desistência do estudo nos doentes com AR tratados com Kineret foi a reação no local de injeção. Foi notificada neutropenia, elevação nas provas da função hepática, erupção cutânea e reações no local de injeção com mais frequência nos doentes a receber Kineret comparativamente ao placebo. O perfil de segurança global em doentes com COVID-19 tratados com Kineret é semelhante ao dos doentes com AR tratados com Kineret. Os dados de acontecimentos adversos em doentes com FMF baseiam-se nas notificações de acontecimentos adversos pós-comercialização e nos estudos publicados. Com base nestes estudos ou em notificações de reações adversas pós-comercialização, não existem indicações que o perfil de segurança global em doentes com CAPS, FMF ou com doença de Still seja diferente do perfil em doentes com AR, com exceção da observação no período pós-comercialização de uma frequência superior de notificações de acontecimentos hepáticos em doentes com doença de Still. A listagem de reações adversas seguinte aplica-se, portanto, ao tratamento da AR, CAPS, FMF e doença de Still com Kineret. As reações adversas estão listadas segundo a classe de sistemas de órgãos MedDRA e categoria de frequência. As categorias de frequência são definidas segundo a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); muito raros ($< 1/10000$); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada agrupamento de frequência as reações adversas são apresentadas por ordem descendente de gravidade. Infeções e infestações: **Frequentes**: Infeções graves; Doenças do sangue e do sistema linfático: **Frequentes**: Neutropenia, Trombocitopenia; Doenças do sistema imunitário: **Pouco frequentes**: Reações alérgicas, incluindo reações anafiláticas, angioedema, urticária e prurido; Doenças do sistema nervoso: **Muito frequentes**: Cefaleia; Afeções hepatobiliares: **Pouco frequentes**: Enzima hepática aumentada; **Desconhecida**: Hepatite não infecciosa; Perturbações gerais e alterações no local de administração: **Muito frequentes**: Reação no local de injeção; Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos: **Pouco frequentes**: Erupção cutânea; **Desconhecida**: depósitos amiloides no local de injeção; Exames complementares de diagnóstico: **Muito frequentes**: Colesterolemia aumentada. Infeções graves A incidência de infeções graves em estudos de AR conduzidos com a dose recomendada (100 mg/dia) foi de 1,8% em doentes tratados com Kineret e de 0,7% em doentes tratados com placebo. Em observações até 3 anos, a taxa de infeção grave manteve-se estável ao longo do tempo. As infeções observadas consistiram principalmente em episódios bacterianos como a celulite, pneumonia e infeções ósseas e das articulações. A maioria dos doentes continuou a utilizar o medicamento em estudo após resolução da infeção. No estudo clínico na COVID-19, as infeções secundárias graves foram frequentes, contudo foram observadas com menor frequência nos doentes tratados com Kineret comparativamente aos doentes a receber placebo. Neutropenia Todos os acontecimentos adversos de neutropenia foram de intensidade ligeira ou moderada. Trombocitopenia Em estudos clínicos em doentes com AR, foi notificada trombocitopenia em 1,9% dos doentes tratados em comparação com 0,3% no grupo do placebo. As trombocitopenias foram ligeiras, ou seja, as contagens de plaquetas foram $> 75 \times 10^9/l$. Também se observou trombocitopenia ligeira em doentes com CAPS. Reações alérgicas Foram notificadas com pouca frequência reações alérgicas, incluindo reações anafiláticas, angioedema, urticária, erupção cutânea e prurido com Kineret. A maioria destas reações foram erupções maculopapulares ou urticária. Imunogenicidade Em estudos clínicos de AR, até 3% dos doentes adultos tiveram serologia positiva, pelo menos uma vez durante o estudo, para anticorpos neutralizantes anti-anacina. A presença de anticorpos foi, em geral, transitória e não foi associada a reações clínicas adversas ou diminuição da eficácia. Acontecimentos hepáticos Em estudos clínicos, verificaram-se elevações transitórias das enzimas hepáticas. Reações no local de injeção (RLI) As RLI ocorrem normalmente decorridas 2 semanas de terapêutica e desaparecem no prazo de 4-6 semanas. O desenvolvimento de RLI em doentes que não tinham tido antes uma RLI foi pouco frequente após o primeiro mês de terapêutica. Nos doentes com COVID-19 tratados com Kineret, as reações no local de injeção foram notificadas com pouca frequência. Depósitos amiloides no local da injeção Durante a utilização pós-comercialização, foram comunicados casos isolados de depósitos de depósitos amiloides no local de injeção em doentes com NOMID/CINCA que receberam doses elevadas de Kineret injetadas por via subcutânea na mesma área da pele durante longos períodos de tempo. Por conseguinte, recomenda-se a rotação dos locais de injeção. Colesterolemia aumentada Em estudos clínicos de AR, 775 doentes tratados com doses diárias de Kineret de 30 mg, 75 mg, 150 mg, 1 mg/kg ou 2 mg/kg, houve um aumento de 2,4% para 5,3% nos níveis de colesterol total 2 semanas após o início do tratamento com Kineret, sem uma relação resposta-dose. Observou-se um padrão idêntico após 24 semanas de tratamento com Kineret. O tratamento com placebo (n=213) resultou numa diminuição de aproximadamente 2,2% nos níveis de colesterol total na semana 2 e 2,3% na semana 24. Não estão disponíveis dados sobre o colesterol LDL ou HDL. População pediátrica O perfil de segurança em doentes pediátricos foi semelhante ao observado nas populações adultas e não se observaram novas reações adversas clinicamente relevantes. Notificação de suspeitas de reações adversas A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.: Sítio da internet: http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissa_ora (preferencialmente) ou através dos seguintes contactos: Direção de Gestão do Risco de Medicamentos, Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53, 1749-004 Lisboa, Tel: +351 21 798 73 73, Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita), E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt. **Titular da Autorização de Introdução no Mercado** Swedish Orphan Biovitrum AB (publ), SE-112 76 Estocolmo, Suécia. **Data de revisão do texto** 08/02/2024. O RCM completo encontra-se disponível no *website* da Agência Europeia do Medicamento. Para mais informações deverá contactar o titular da Autorização de Introdução no Mercado. **Classificação do Medicamento para efeito de dispensa** MSRM - Alínea b) do Artigo 118º do D.L. 176/2006. **Regime de participação**: Medicamento participante do para a indicação terapêutica AR, CAPS e Doença de Still.

Data: 26/03/2024
REF-7928 V8.0