

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Kineret® 100 mg/0,67 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede graduierte Fertigspritze enthält 100 mg Anakinra* in 0,67 ml (150 mg/ml).

*Humaner Interleukin-1 Rezeptorantagonist (r-metHuIL-1ra), der in *Escherichia coli*-Zellen durch rekombinante DNA-Technologie hergestellt wird.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektion).

Klare, farblose bis weißliche Injektionslösung, die für das Produkt typische, durchsichtige bis weißliche, nicht-kristalline Partikel enthalten kann.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Rheumatoide Arthritis (RA)

Kineret wird angewendet zur Behandlung der Symptome der RA in Kombination mit Methotrexat bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf Methotrexat allein ansprechen.

Periodische Fiebersyndrome

Kineret wird angewendet zur Behandlung der folgenden autoinflammatorischen periodischen Fiebersyndrome bei Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern und Kleinkindern im Alter von 8 Monaten oder älter mit einem Körpergewicht von mindestens 10 kg:

Cryopyrin-assoziierte periodische Syndrome (CAPS)

Kineret wird angewendet zur Behandlung von CAPS, einschließlich:

- Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease (NOMID)/Chronisches infantiles neuro-kutaneo-artikuläres Syndrom (CINCA)
- Muckle-Wells-Syndrom (MWS)
- Familiäres kalte-induzierbares autoinflammatorisches Syndrom (FCAS)

Familiäres Mittelmeerfieber (FMF)

Kineret wird angewendet zur Behandlung des familiären Mittelmeerfiebers (FMF). Kineret sollte gegebenenfalls in Kombination mit Colchicin verabreicht werden.

Still-Syndrom

Kineret wird angewendet zur Behandlung des Still-Syndroms einschließlich der systemischen juvenilen idiopathischen Arthritis (SJIA) und des Still-Syndroms des Erwachsenen (*Adult-Onset Still's Disease*, AOSD) bei Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern und Kleinkindern im Alter von 8 Monaten oder älter mit einem Körpergewicht von mindestens 10 kg, die aktive systemische Merkmale einer moderaten bis hohen Krankheitsaktivität aufweisen, oder bei Patienten mit anhaltender Krankheitsaktivität nach Behandlung mit nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) oder Glukokortikoiden.

Kineret kann als Monotherapie oder in Kombination mit anderen entzündungshemmenden Arzneimitteln und Basistherapeutika (DMARD) angewendet werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Kineret sollte von spezialisierten Ärzten, die über Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von RA, CAPS, FMF bzw. des Still-Syndroms verfügen, eingeleitet und überwacht werden.

Dosierung

RA: Erwachsene

Die empfohlene Dosis von Kineret beträgt 100 mg und wird als subkutane Injektion einmal täglich angewendet. Die Dosis sollte jeden Tag ungefähr zur gleichen Zeit gegeben werden.

CAPS: Erwachsene, Jugendliche, Kinder und Kleinkinder ab 8 Monaten mit einem Körpergewicht von mindestens 10 kg.

Anfangsdosis

Die empfohlene Anfangsdosis bei allen CAPS-Subtypen beträgt 1–2 mg/kg täglich durch subkutane Injektion. Die therapeutische Reaktion manifestiert sich primär im Rückgang von klinischen Symptomen wie Fieber, Ausschlag, Gelenkschmerzen und Kopfschmerzen, jedoch ebenso in Entzündungsmarkern im Serum (CRP/SAA-Spiegel) oder dem Auftreten von Krankheitsschüben.

Erhaltungsdosis bei leichtem CAPS (FCAS, leichtes MWS)

Normalerweise sind die Patienten durch Beibehaltung der empfohlenen Anfangsdosis (1–2 mg/kg täglich) ausreichend eingestellt.

Erhaltungsdosis bei schwerem CAPS (MWS und NOMID/CINCA)

Eine Dosissteigerung kann je nach therapeutischem Ansprechen innerhalb von 1–2 Monaten erforderlich sein. Die übliche Erhaltungsdosis bei schwerem CAPS beträgt 3–4 mg/kg täglich und kann bis maximal 8 mg/kg täglich angepasst werden.

Neben der Evaluierung von klinischen Symptomen und Entzündungsmarkern bei schwerem CAPS empfiehlt sich die Abklärung von Entzündungen des zentralen Nervensystems, einschließlich Innenohr (MRT oder CT, Lumbalpunktion und Audiologie) und Augen (ophthalmologische Untersuchungen), nach den ersten 3 Behandlungsmonaten und danach jeweils alle 6 Monate, bis eine wirksame Behandlungsdosis identifiziert wurde. Bei klinisch gut eingestellten Patienten kann die Untersuchung des ZNS und der Augen jährlich stattfinden.

FMF

Die empfohlene Dosis für Patienten mit einem Körpergewicht von 50 kg oder mehr beträgt 100 mg/Tag als subkutane Injektion. Patienten mit einem Körpergewicht von unter 50 kg sollten eine gewichtsabhängige Dosis erhalten, wobei die empfohlene Dosis 1–2 mg/kg/Tag beträgt.

Still-Syndrom

Die empfohlene Dosis für Patienten mit einem Körpergewicht von mindestens 50 kg beträgt 100 mg/Tag als subkutane Injektion. Patienten mit einem Körpergewicht von

unter 50 kg sollten eine gewichtsabhängige Dosis erhalten, beginnend mit einer Anfangsdosis von 1–2 mg/kg/Tag.

Das Therapieansprechen sollte nach 1 Monat beurteilt werden: Bei persistierenden systemischen Manifestationen kann die Dosis bei Kindern angepasst werden oder die weitere Behandlung mit Kineret sollte durch den behandelnden Arzt überdacht werden.

Ältere Personen (≥ 65 Jahre)

RA: Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich. Die Dosierung, Art und Dauer der Anwendung entsprechen den Angaben für Erwachsene im Alter von 18 bis 64 Jahren.

CAPS: Die Daten zu älteren Patienten sind begrenzt. Eine Dosisanpassung ist erwartungsgemäß nicht erforderlich.

Still-Syndrom: Die Daten zu älteren Patienten sind begrenzt. Eine Dosisanpassung ist erwartungsgemäß nicht erforderlich.

Kinder und Jugendliche (< 18 Jahre)

Für Kinder im Alter von unter 8 Monaten liegen keine Daten vor.

RA: Die Wirksamkeit von Kineret bei Kindern mit RA (JIA) im Alter von 0 bis 18 Jahren ist nicht erwiesen.

CAPS: Dosierung und Verabreichung bei Kindern und Kleinkindern im Alter von 8 Monaten und älter mit einem Körpergewicht von mindestens 10 kg sind gleich wie bei erwachsenen Patienten mit CAPS und richten sich nach dem Körpergewicht.

FMF: Kinder mit einem Körpergewicht von unter 50 kg erhalten eine gewichtsabhängige Dosis, wobei die empfohlene Dosis 1–2 mg/kg/Tag beträgt; Patienten mit einem Körpergewicht von 50 kg oder mehr erhalten 100 mg/Tag. Bei Kindern mit unzureichendem Ansprechen kann die Dosis auf bis zu 4 mg/kg/Tag erhöht werden.

Zur Wirksamkeit von Kineret bei Kindern mit FMF unter 2 Jahren liegen nur begrenzte Daten vor.

Still-Syndrom: Kinder mit einem Körpergewicht von unter 50 kg erhalten eine gewichtsabhängige Dosis, beginnend mit einer Anfangsdosis von 1–2 mg/kg/Tag, Patienten mit einem Körpergewicht von 50 kg oder darüber erhalten 100 mg/Tag. Bei Kindern mit unzureichendem Ansprechen kann die Dosis auf bis zu 4 mg/kg/Tag erhöht werden.

Leberfunktionsstörung

Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) nicht erforderlich. Kineret sollte bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance (CL_{Cr}, 60 bis 89 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Kineret sollte bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung (CL_{Cr}, 30 bis 59 ml/min) mit Vorsicht angewendet werden. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (CL_{Cr} < 30 ml/min) oder terminaler Niereninsuffizienz einschließlich dialysepflichtiger Patienten sollte erwogen

werden, die verordnete Kineret-Dosis jeden zweiten Tag anzuwenden.

Art der Anwendung

Kineret wird als subkutane Injektion verabreicht.

Kineret ist gebrauchsfertig in einer graduieren Fertigspritze erhältlich. Die graduierte Fertigspritze ist für Dosierungen zwischen 20 und 100 mg geeignet. Da die Mindestdosis 20 mg beträgt, ist die Spritze nicht für Kinder mit einem Körpergewicht unter 10 kg geeignet. Die Fertigspritze nicht schütteln. Hinweise für die Handhabung siehe Abschnitt 6.6.

Um Beschwerden an der Einstichstelle zu vermeiden, wird ein Wechseln der Einstichstelle empfohlen. Eine Kühlung der Einstichstelle, Erwärmung der Injektionsflüssigkeit auf Raumtemperatur, die Verwendung von Kältepackungen (vor und nach der Injektion) sowie die Anwendung von topischen Glukokortikoiden und Antihistaminika nach der Injektion können die Anzeichen und Symptome von Reaktionen an der Einstichstelle lindern.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder gegenüber aus *E. coli* gewonnenen Proteinen.

Bei Patienten mit Neutropenie (ANZ < 1,5 × 10⁹/l) darf keine Behandlung mit Kineret begonnen werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des verabreichten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Allergische Reaktionen

Allergische Reaktionen, einschließlich anaphylaktische Reaktionen und Angioödeme, wurden gelegentlich gemeldet. In der Mehrzahl handelte es sich bei diesen Reaktionen um makulopapulöse oder urtikarielle Hautausschläge.

Falls es zu einer schweren allergischen Reaktion kommt, muss die Gabe von Kineret abgebrochen und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.

Hepatische Ereignisse

Bei klinischen Studien kam es zu einem vorübergehenden Anstieg der Leberenzyme, der jedoch nicht mit Anzeichen oder Symptomen eines Leberzellschadens verbunden war, außer bei einem Patienten mit SJA, bei dem sich im Zusammenhang mit einer Zytomegalievirus-Infektion eine schwerwiegende Hepatitis entwickelte.

Während der Anwendung nach der Zulassung wurden hepatische Ereignisse ohne Auswirkungen auf die Leberfunktion gemeldet. Die meisten Patienten wurden wegen eines Still-Syndroms behandelt oder wiesen Risikofaktoren auf, z. B. eine Erhö-

hung der Transaminasen in der Anamnese. Darüber hinaus wurde bei Patienten mit Still-Syndrom während der Behandlung mit Kineret über Fälle von nicht-infektiöser Hepatitis berichtet, einschließlich gelegentlicher Fälle eines akuten Leberversagens.

Hepatische Ereignisse treten bei Patienten mit Still-Syndrom überwiegend im ersten Monat der Behandlung mit Kineret auf. Es sollte eine routinemäßige Kontrolle der Leberenzyme im ersten Behandlungsmonat in Erwägung gezogen werden, insbesondere wenn der Patient prädisponierende Faktoren aufweist oder Symptome entwickelt, die auf eine Leberfunktionsstörung hinweisen.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Kineret bei Patienten mit AST/ALT ≥ 1,5 x der normalen Obergrenze wurden nicht untersucht.

Schwerwiegende Infektionen

Kineret wurde bei Patienten mit RA mit einer erhöhten Inzidenz für schwerwiegende Infektionen (1,8%) versus Placebo (0,7%) in Verbindung gebracht. Bei einer kleinen Anzahl von Patienten mit Asthma war die Inzidenz einer schwerwiegenden Infektion bei Behandlung mit Kineret höher (4,5%), als bei Behandlung mit Placebo (0%). Diese Infektionen standen hauptsächlich mit den Atemwegen in Zusammenhang.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Kineret wurden bei Patienten mit chronischen und schwerwiegenden Infektionen nicht untersucht.

Bei Patienten mit einer aktiven Infektion sollte keine Behandlung mit Kineret begonnen werden. Bei Patienten mit RA sollte die Behandlung mit Kineret im Falle des Ausbruchs einer schwerwiegenden Infektion abgebrochen werden. Bei mit Kineret behandelten CAPS- oder FMF-Patienten kann es beim Abbruch der Behandlung zu Krankheitsschüben kommen. Die Behandlung mit Kineret kann unter engmaschiger Beobachtung auch während einer schwerwiegenden Infektion fortgeführt werden.

Bei einem Makrophagenaktivierungssyndrom (MAS) handelt es sich um eine bekannte, lebensbedrohliche Erkrankung, die sich bei Patienten mit Still-Syndrom entwickeln kann. Falls ein MAS auftritt oder vermutet wird, sollte so früh wie möglich eine Beurteilung erfolgen und eine angemessene Behandlung eingeleitet werden. Ärzte sollten auf Symptome einer Infektion oder auf eine Verschlimmerung des Still-Syndroms achten, da es sich hierbei um bekannte Auslösefaktoren für ein MAS handelt. Es liegen nur begrenzt Daten darüber vor, ob die Behandlung mit Kineret im Falle von schwerwiegenden Infektionen bei Patienten mit Still-Syndrom fortgeführt werden kann. Wird die Behandlung mit Kineret bei schwerwiegenden Infektionen fortgeführt, um das Risiko eines Krankheitsschubs zu senken, ist eine engmaschige Beobachtung erforderlich.

Während der Anwendung nach der Zulassung wurden Fallberichte über MAS bei Patienten mit Still-Syndrom unter Behandlung mit Kineret bekannt. Bei Patienten mit Still-Syndrom besteht ein erhöhtes Risiko einer spontanen MAS-Entwicklung. Ein Kau-

salzusammenhang zwischen Kineret und MAS wurde nicht hergestellt.

Ärzte sollten eine sorgfältige Überwachung vornehmen, wenn sie Kineret bei Patienten anwenden, die eine Vorgeschichte von rezidivierenden Infektionen haben oder die Grunderkrankungen haben, die sie für Infektionen prädisponieren können.

Die Sicherheit von Kineret bei Personen mit latenter Tuberkulose ist unbekannt. Es wurden Fälle von Tuberkulose bei Patienten gemeldet, die mit verschiedenen biologischen Entzündungshemmern behandelt wurden. Patienten sollten vor dem Beginn einer Behandlung mit Kineret auf latente Tuberkulose untersucht werden. Zudem sind die verfügbaren medizinischen Leitlinien zu berücksichtigen.

Andere antirheumatische Therapien wurden mit einer Hepatitis-B-Reaktivierung in Zusammenhang gebracht. Daher sollten Patienten auch vor dem Beginn einer Therapie mit Kineret gemäß den veröffentlichten Leitlinien auf virale Hepatitis untersucht werden.

Nierenfunktionsstörung

Die Elimination von Kineret erfolgt durch glomeruläre Filtration und nachfolgende tubuläre Metabolisierung. Daher vermindert sich mit abnehmender Nierenfunktion die Clearance von Kineret aus dem Plasma.

Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion (CL_{Cr} 60 bis 89 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Kineret sollte bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung (CL_{Cr} 30 bis 59 ml/min) mit Vorsicht angewendet werden. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (CL_{Cr} < 30 ml/min) oder terminaler Niereninsuffizienz einschließlich dialysepflichtiger Patienten sollte erwogen werden die verordnete Kineret-Dosis jeden 2. Tag anzuwenden.

Neutropenie

Kineret war bei placebokontrollierten Studien an Patienten mit RA mit einer Neutropenie (ANZ < 1,5 × 10⁹/l) assoziiert und bei Patienten mit CAPS und Still-Syndrom wurden Fälle einer Neutropenie beobachtet. Siehe Abschnitt 4.8. für weitere Informationen zur Neutropenie.

Bei Patienten mit Neutropenie (ANZ < 1,5 × 10⁹/l) sollte eine Behandlung mit Kineret nicht eingeleitet werden. Es wird empfohlen, die Anzahl der Neutrophilen vor Einleitung der Behandlung mit Kineret sowie während der ersten 6 Behandlungsmonate mit Kineret monatlich und danach vierteljährlich zu bestimmen. Bei Patienten, die neutropenisch werden (ANZ < 1,5 × 10⁹/l), sollte die Anzahl der Neutrophilen sorgfältig überwacht und die Behandlung mit Kineret abgebrochen werden. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Kineret bei Patienten mit Neutropenie wurde nicht untersucht.

Pulmonale Ereignisse

Während der Anwendung nach der Zulassung wurden Ereignisse in Form von interstitieller Lungenerkrankung, pulmonaler alveolärer Proteinose und pulmonaler Hypertonie hauptsächlich bei pädiatrischen Patienten mit Still-Syndrom berichtet, die mit

IL-6- und IL-1-Inhibitoren, einschließlich Kineret, behandelt wurden. Patienten mit Trisomie 21 scheinen überrepräsentiert zu sein. Ein Kausalzusammenhang mit Kineret wurde nicht hergestellt.

Immunsuppression

Die Auswirkungen einer Behandlung mit Kineret auf vorbestehende maligne Erkrankungen wurden nicht untersucht. Daher wird die Gabe von Kineret bei Patienten mit vorbestehender maligner Erkrankung nicht empfohlen.

Maligne Erkrankungen

Das Risiko, Lymphome zu entwickeln, kann für Patienten mit RA höher (im Durchschnitt um das 2–3-Fache) sein. In klinischen Studien zeigten Patienten, welche Kineret erhielten, eine höhere Inzidenz für Lymphome als die für die Normalbevölkerung zu erwartende Rate. Die Rate unter Kineret-Behandlung stimmt jedoch mit derjenigen überein, die im Allgemeinen für Patienten mit RA berichtet wurde.

Die Inzidenzrate für maligne Erkrankungen war in klinischen Studien bei mit Kineret behandelten Patienten und mit Placebo behandelten Patienten vergleichbar und unterschied sich nicht von der in der Normalbevölkerung. Außerdem war die Gesamtinzidenz maligner Erkrankungen bei Patienten nach 3 Jahren Kineret-Exposition nicht erhöht.

Impfungen

Bei gleichzeitiger Anwendung von Kineret und einem Tetanus-/Diphtherie-Toxin-Impfstoff wurde in einer Placebo-kontrollierten klinischen Studie (n = 126) kein Unterschied in der anti-Tetanus Antikörperantwort zwischen der mit Kineret oder der mit Placebo behandelten Gruppe beobachtet. Es liegen keine Daten über die Wirkungen von Impfungen mit anderen inaktivierten Antigenen bei mit Kineret behandelten Patienten vor.

Über die Wirkung von Lebendimpfstoffen oder über die sekundäre Übertragung einer Infektion durch Lebendimpfstoffe bei Patienten, die Kineret erhalten, sind keine Daten verfügbar. Lebendimpfstoffe sollten daher nicht gleichzeitig mit Kineret verabreicht werden.

Ältere Personen (≥ 65 Jahre)

In klinischen Studien wurden insgesamt 752 Patienten mit RA im Alter von ≥ 65 Jahren, darunter 163 Patienten im Alter von ≥ 75 Jahren, untersucht. Es wurden insgesamt keine Unterschiede hinsichtlich Sicherheit oder Wirksamkeit zwischen diesen Patienten und jüngeren Patienten beobachtet. Es liegen nur begrenzte Erfahrungen für die Behandlung von älteren Patienten mit CAPS, FMF und Still-Syndrom vor. Da die Häufigkeit von Infektionen in der älteren Bevölkerung allgemein höher ist, sollte die Behandlung älterer Patienten mit Vorsicht erfolgen.

Gleichzeitige Behandlung mit Kineret und TNF- α -Antagonisten

Die gleichzeitige Anwendung von Kineret und Etanercept wurde bei Patienten mit RA mit einem erhöhten Risiko schwerwiegender Infektionen und Neutropenien in Verbindung gebracht, verglichen mit der Anwendung

von Etanercept allein. Diese Kombinationsbehandlung zeigte keinen verbesserten klinischen Nutzen.

Eine gleichzeitige Anwendung von Kineret und Etanercept oder anderen TNF- α -Antagonisten wird daher nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 100-mg-Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen von Kineret mit anderen Arzneimitteln sind nicht durch gezielte klinische Studien untersucht worden. In klinischen Studien wurden keine Interaktionen zwischen Kineret und anderen Arzneimitteln (einschließlich nichtsteroidaler Antiphlogistika, Glukokortikoiden und Basistherapeutika (DMARDs)) beobachtet.

Gleichzeitige Behandlung mit Kineret und TNF- α -Antagonisten

In einer klinischen Studie mit RA-Patienten, die als Basistherapie Methotrexat erhielten, zeigten Patienten, die Kineret und Etanercept erhielten, eine höhere Inzidenz schwerwiegender Infektionen (7 %) und Neutropenien als Patienten, die nur mit Etanercept behandelt wurden. Die Inzidenz war ebenfalls höher als in vorangegangenen Studien, in denen Kineret allein angewendet wurde. Die gleichzeitige Behandlung mit Kineret und Etanercept zeigte keinen verbesserten klinischen Nutzen.

Die gleichzeitige Anwendung von Kineret und Etanercept oder einem anderen TNF- α -Antagonisten wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Cytochrom-P450-Substrate

Die Bildung von CYP450-Enzymen wird durch einen erhöhten Cytokinspiegel (z. B. IL-1) während einer chronischen Entzündung unterdrückt. Es wäre daher zu erwarten, dass sich die Bildung von CYP450-Enzymen unter der Behandlung mit einem IL-1-Rezeptorantagonisten wie etwa Anakinra normalisiert. Dies wäre für CYP450-Substrate mit geringer therapeutischer Breite (z. B. Warfarin und Phenytoin) von klinischer Relevanz. Nach dem Beginn oder Ende einer Behandlung mit Kineret bei Patienten, die diese Art von Arzneimitteln einnehmen, könnte eine therapeutische Überwachung der Wirkung bzw. Konzentration dieser Produkte in Betracht gezogen werden und die individuelle Dosis des Arzneimittels muss möglicherweise angepasst werden.

Informationen bezüglich Impfungen siehe Abschnitt 4.4.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Anakinra bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wir-

kungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Aus Vorsichtsgründen empfiehlt es sich eine Anwendung von Anakinra während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, zu vermeiden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Anakinra/Metabolite in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen soll während der Behandlung mit Kineret unterbrochen werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In placebokontrollierten Studien an Patienten mit RA waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen mit Kineret Reaktionen an der Einstichstelle, welche bei der Mehrzahl der Patienten leicht bis mäßig waren. Eine Reaktion an der Einstichstelle war der häufigste Grund für einen Studienabbruch bei mit Kineret behandelten RA-Patienten. Die Inzidenz von schwerwiegenden Nebenwirkungen in RA-Studien bei der empfohlenen Dosis von Kineret (100 mg/Tag) war vergleichbar mit der unter Placebo (7,1 % verglichen mit 6,5 % in der Placebogruppe). Die Inzidenz einer schwerwiegenden Infektion lag bei den mit Kineret behandelten Patienten höher als bei den Patienten, die Placebo erhielten (1,8 % versus 0,7 %). Ein Abfall der Neutrophilen trat bei Patienten, die Kineret erhielten, häufiger auf als unter Placebo.

Die Daten zu Nebenwirkungen bei Patienten mit CAPS stammen aus einer Open-Label-Studie an 43 Patienten mit NOMID/CINCA, die für einen Zeitraum bis zu 5 Jahren mit Kineret behandelt wurden, mit einer Kineret-Exposition von insgesamt 159,8 Patientenjahren. Während der 5-Jahres-Studie wurden bei 14 Patienten (32,6 %) 24 schwerwiegende Ereignisse beobachtet. 11 schwerwiegende Ereignisse bei 4 (9,3 %) Patienten wurden mit Kineret in Zusammenhang gebracht. Bei keinem Patienten musste die Behandlung mit Kineret aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen werden.

Die Daten zu unerwünschten Ereignissen bei Patienten mit Still-Syndrom beruhen auf einer partiell offenen und partiell verblindeten placebokontrollierten Studie mit 15 SJIA-Patienten, die bis zu 1,5 Jahre lang behandelt wurden. Hinzu kommen nach der Zulassung gemeldete unerwünschte Ereignisse und publizierte Studien als unterstützende Daten.

Die Daten zu unerwünschten Ereignissen bei Patienten mit FMF beruhen auf nach der Zulassung gemeldeten unerwünschten Ereignissen und publizierten Studien.

Weder aus diesen Studien noch aus Nebenwirkungsmeldungen seit der Markteinführung ergeben sich Hinweise darauf, dass sich das Gesamtsicherheitsprofil bei Patienten mit CAPS, FMF oder Still-Syndrom

von jenem bei RA-Patienten unterscheidet, abgesehen vom Risiko der Entwicklung eines MAS bei Patienten mit Still-Syndrom. Daher trifft die untenstehende Nebenwirkungstabelle auf die Behandlung mit Kineret bei Patienten mit RA, CAPS, FMF und Still-Syndrom zu.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind nach der MedDRA-Systemorganklasse und -Häufigkeitskategorie aufgeführt. Die Häufigkeitskategorien sind nachfolgender Konvention definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitskategorie sind die Nebenwirkungen nach Schweregrad absteigend geordnet.

Siehe Tabelle

Schwerwiegende Infektionen

Die Häufigkeit schwerwiegender Infektionen in RA-Studien, die mit der empfohlenen Dosis (100 mg/Tag) durchgeführt wurden, war 1,8 % bei mit Kineret behandelten Patienten und 0,7 % bei mit Placebo behandelten Patienten. Die Rate schwerwiegender Infektionen blieb über einen Beobachtungszeitraum von bis zu 3 Jahren stabil. Die beobachteten Infektionen waren vorwiegend bakteriellen Ursprungs wie zum Beispiel Entzündungen des Unterhautgewebes, Pneumonie sowie Knochen- und Gelenkinfektionen. Die meisten Patienten setzten die Anwendung der Studienmedikation fort, nachdem die Infektion vollständig zurückgegangen war.

Bei 43 Patienten mit CAPS, die für bis zu 5 Jahre beobachtet wurden, betrug die Häufigkeit von schwerwiegenden Infektionen 0,1/Jahr, wobei Pneumonie und Gastroenteritis am häufigsten waren. Kineret wurde vorübergehend bei 1 Patient abgesetzt, bei allen anderen Patienten wurde die Behandlung mit Kineret während der Infektionen fortgesetzt.

Bei 1 von 15 SJIA-Patienten, die bis zu 1,5 Jahre lang beobachtet wurden, entwickelte sich eine schwerwiegende Hepatitis im Zusammenhang mit einer Zytomegalie-

virus-Infektion. Aus der Anwendung nach der Zulassung ergeben sich keine Hinweise darauf, dass sich die Art und der Schweregrad von Infektionen bei Patienten mit Still-Syndrom von jenen bei RA- oder CAPS-Patienten unterscheiden.

Seltene Fälle von opportunistischen Infektionen, einschließlich solcher, welche auf Pilz-, Mycobakterien-, Bakterien- und Viruspathogene zurückzuführen sind, wurden in klinischen Studien und bei der Anwendung nach der Zulassung beobachtet. Infektionen wurden in allen Organsystemen beobachtet. Über Infektionen wurde bei Patienten, welche Kineret alleine, oder in Kombination mit immunsuppressiven Substanzen erhielten, berichtet.

Neutropenie

In placebokontrollierten RA-Studien mit Kineret war die Behandlung mit geringen Abnahmen der mittleren Gesamtleukozytenwerte und der absoluten Neutrophilenzahl (ANZ) assoziiert. Eine Neutropenie (ANZ $< 1,5 \times 10^9/l$) wurde bei 2,4 % der mit Kineret behandelten Patienten verglichen mit 0,4 % der Placebopatienten berichtet. Keiner dieser Patienten hatte eine schwerwiegende Infektion, die mit der Neutropenie assoziiert wurde.

Bei 2 von 43 CAPS-Patienten, die für bis zu 5 Jahre beobachtet wurden, wurde eine Neutropenie gemeldet. Beide Episoden verschwanden letztendlich unter der weitergeführten Behandlung mit Kineret.

Bei 15 SJIA-Patienten, die bis zu 1,5 Jahre lang beobachtet wurden, wurde über einen Fall einer vorübergehenden Neutropenie berichtet.

Thrombozytopenie

In klinischen Studien an RA-Patienten wurden Fälle von Thrombozytopenie bei 1,9 % der behandelten Patienten im Vergleich zu 0,3 % in der Placebo-Gruppe gemeldet. Die Thrombozytopenie war leicht, d. h. die Thrombozytenzahl betrug $> 75 \times 10^9/l$. Eine leichte Thrombozytopenie wurde auch bei CAPS-Patienten beobachtet.

Während der Anwendungsbeobachtung von Kineret wurde Thrombozytopenie berichtet, einschließlich gelegentlicher Fälle, die auf

eine schwere Thrombozytopenie hinwiesen (d. h. Thrombozytenzahl $< 10 \times 10^9/l$).

Allergische Reaktionen

Allergische Reaktionen, einschließlich anaphylaktische Reaktionen, Angioödem, Urtikaria, Ausschlag und Pruritus, wurden bei Kineret gelegentlich berichtet. Bei diesen Reaktionen handelte es sich überwiegend um makulopapulöse oder urtikarielle Ausschläge.

Bei 43 CAPS-Patienten, die für bis zu 5 Jahre beobachtet wurden, traten keine schwerwiegenden allergischen Ereignisse auf, und kein Ereignis erforderte den Abbruch der Behandlung mit Kineret.

Bei 15 SJIA-Patienten, die bis zu 1,5 Jahre lang beobachtet wurden, war kein allergisches Ereignis schwerwiegend, und kein Ereignis erforderte ein Absetzen von Kineret.

Bei 12 FMF-Patienten, die 4 Monate in einer publizierten randomisierten, kontrollierten Studie mit Kineret behandelt wurden, wurde kein allergisches Ereignis als schwerwiegend berichtet, und kein Ereignis erforderte ein Absetzen von Kineret.

Immunogenität

In klinischen Studien zur RA wurden 3 % der erwachsenen Patienten mindestens einmal während der Studie seropositiv auf neutralisierende Antikörper gegen Anakinra getestet. Das Auftreten dieser Antikörper war üblicherweise vorübergehend und nicht mit klinisch unerwünschten Reaktionen oder verminderter Wirksamkeit assoziiert. Zusätzlich wurden in einer klinischen Studie 6 % von 86 pädiatrischen Patienten mit JIA, darunter keiner der 15 Patienten mit dem SJIA-Subtyp, mindestens einmal während der Studie seropositiv auf neutralisierende Antikörper gegen Anakinra getestet.

Die meisten CAPS-Patienten in Studie 03-AR-0298 entwickelten Antikörper gegen Anakinra. Dies hatte keine klinisch signifikanten Auswirkungen auf die Pharmakokinetik, Wirksamkeit oder Sicherheit.

Hepatische Ereignisse

Bei klinischen Studien kam es zu einem vorübergehenden Anstieg der Leberenzyme, der jedoch nicht mit Anzeichen oder Symptomen eines Leberzellschadens verbunden war, außer bei einem Patienten mit

Systemorganklassen gemäß MedDRA	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Schwerwiegende Infektionen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Neutropenie Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Allergische Reaktionen, einschließlich anaphylaktischer Reaktionen, Angioödem, Urtikaria und Pruritus
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig ($\geq 1/10$)	Kopfschmerzen
Leber- und Gallenerkrankungen	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Erhöhte Leberenzyme
	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)	Nichtinfektiöse Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig ($\geq 1/10$)	Reaktionen an der Einstichstelle
	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Ausschlag
Untersuchungen	Sehr häufig ($\geq 1/10$)	Erhöhter Cholesterinspiegel im Blut

SJIA, bei dem sich im Zusammenhang mit einer Zytomegalievirus-Infektion eine schwerwiegende Hepatitis entwickelte.

Während der Anwendung nach der Zulassung wurden einzelne Fälle einer nicht-infektiösen Hepatitis gemeldet. Die während der Anwendung nach der Zulassung berichteten hepatischen Ereignisse traten hauptsächlich bei Patienten, die wegen eines Still-Syndroms behandelt wurden, sowie bei Patienten mit Risikofaktoren auf, z. B. erhöhte Transaminasen vor dem Beginn einer Behandlung mit Kineret.

Reaktionen an der Einstichstelle

Reaktionen an der Einstichstelle traten in der Regel innerhalb der ersten 2 Wochen auf und verschwanden innerhalb von 4–6 Wochen wieder. Nach dem ersten Behandlungsmonat kam es bei Patienten, die zuvor keine Reaktionen an der Einstichstelle gezeigt hatten, gelegentlich zur Entwicklung von Reaktionen an der Einstichstelle. Die häufigsten und konsistent im Zusammenhang mit einer Kineret Behandlung berichteten unerwünschten Wirkungen waren bei Patienten mit RA Reaktionen an der Einstichstelle. Die Mehrheit (95%) der Reaktionen an der Einstichstelle wurde als leicht bis mäßig berichtet. Diese wurden in der Regel durch eines oder mehrere der folgenden Symptome charakterisiert: Erythem, Ekchymose, Entzündung und Schmerzen. Bei einer Dosis von 100 mg/Tag entwickelten 71% der RA-Patienten eine Reaktion an der Einstichstelle, verglichen mit 28% der mit Placebo behandelten Patienten.

Bei 43 CAPS-Patienten, die für bis zu 5 Jahre beobachtet wurden, brach kein Patient die Behandlung mit Kineret aufgrund von Reaktionen an der Einstichstelle dauerhaft oder vorübergehend ab.

Bei 15 SJIA-Patienten, die bis zu 1,5 Jahre lang beobachtet wurden, waren die häufigsten und konsistent im Zusammenhang mit einer Kineret-Behandlung berichteten Nebenwirkungen Reaktionen an der Einstichstelle. Einer dieser 15 Patienten brach die Behandlung wegen Reaktionen an der Einstichstelle ab.

Bei FMF-Patienten waren die Art und Häufigkeit von Reaktionen an der Einstichstelle vergleichbar mit denen, die bei RA- und SJIA-Patienten beobachtet wurden. Auch bei FMF-Patienten kam es aufgrund von Reaktionen an der Einstichstelle zu einem Abbruch der Behandlung.

Erhöhter Cholesterinspiegel im Blut

Im Rahmen klinischer Studien zu RA wurde bei 775 Patienten mit einer täglichen Kineret-Dosis von 30 mg, 75 mg, 150 mg, 1 mg/kg bzw. 2 mg/kg ein Anstieg des Gesamtcholesterinspiegels um 2,4% bis 5,3% 2 Wochen nach Beginn der Behandlung mit Kineret ohne Dosis-Reaktions-Beziehung beobachtet. Ein ähnliches Muster wurde nach 24 Wochen Behandlung mit Kineret festgestellt. Die Placebo-Behandlung (n = 213) führte zu einer Senkung des Gesamtcholesterinspiegels um ca. 2,2% in Woche 2 sowie 2,3% in Woche 24. Es liegen keine Daten zu LDL- bzw. HDL-Cholesterin vor.

Kinder und Jugendliche

Kineret wurde an 36 CAPS-Patienten, 15 SJIA-Patienten und 71 Patienten mit anderen Formen einer JIA im Alter von 8 Monaten bis < 18 Jahren für den Zeitraum von bis zu 5 Jahren untersucht. Mit der Ausnahme von Infektionen und damit einhergehenden Symptomen, die häufiger bei Patienten < 2 Jahren auftraten, war das Sicherheitsprofil in allen pädiatrischen Altersgruppen gleich. Das Sicherheitsprofil bei pädiatrischen Patienten glich jenem von Erwachsenen und es wurden keine neuen Nebenwirkungen von klinischer Relevanz beobachtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung in

Deutschland dem
 Bundesinstitut für Arzneimittel und
 Medizinprodukte
 Abt. Pharmakovigilanz
 Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
 D-53175 Bonn
 Website: <http://www.bfarm.de>

Österreich dem
 Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
 Traisengasse 5
 1200 Wien
 Österreich
 Fax: + 43 (0) 50 555 36207
 Website: <http://www.basg.gv.at>

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In klinischen Studien wurden keine dosislimitierenden Toxizitäten beobachtet. In Studien zur Sepsis erhielten 1.015 Patienten Kineret in Dosierungen bis zu 2 mg/kg/ Stunde intravenös (ca. das 35-fache der empfohlenen Dosis bei RA) über einen Behandlungszeitraum von 72 Stunden. Das Nebenwirkungsprofil aus diesen Studien unterscheidet sich insgesamt nicht von dem aus Studien zur rheumatoiden Arthritis.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, Interleukin-Inhibitoren, ATC-Code: L04AC03

Wirkmechanismus

Anakinra neutralisiert die biologische Aktivität von Interleukin-1 α (IL-1 α) und Interleukin-1 β (IL-1 β) indem es kompetitiv deren Bindung an den Interleukin-1 Typ I Rezeptor (IL-1RI) hemmt. Interleukin-1 (IL-1) ist ein zentrales proinflammatorisches Zytokin, das als Mediator vieler zellulärer Antworten dient, einschließlich solcher, die bei Synovitis wesentlich sind.

Pharmakodynamische Wirkungen

IL-1 findet sich im Plasma und der Synovialflüssigkeit von Patienten mit rheuma-

toider Arthritis. Eine Korrelation zwischen der IL-1 Konzentration im Plasma und der Aktivität der Erkrankung wurde berichtet. Anakinra hemmt *in vitro* die von IL-1 hervorgerufenen Reaktionen, einschließlich der Induktion von Stickstoffmonoxid und der Produktion von Prostaglandin E₂ und/oder von Kollagenase durch Synovialzellen, Fibroblasten und Chondrozyten.

Spontanmutationen im CIAS1/NLRP3-Gen wurden bei den meisten Patienten mit CAPS festgestellt. CIAS1/NLRP3 codiert für Cryopyrin, einen Bestandteil des Inflammasoms. Das aktivierte Inflammasom führt zu einer proteolytischen Reifung und Sekretion von IL-1 β , das ein breites Wirkungsspektrum, u. a. systemische Entzündung, aufweist. Unbehandelte CAPS-Patienten zeichnen sich durch erhöhte CRP-, SAA- und IL-6-Serumspiegel aus. Die Verabreichung von Kineret senkt die Akute-Phase-Proteine, und es wurde auch ein Rückgang der IL-6-Expression beobachtet. Ein niedrigerer Akut-Phase-Proteinspiegel lässt sich in den ersten Behandlungswochen beobachten.

Bei FMF-Patienten führt eine Mutation des MEFV-Gens, das Pylrin codiert, zu einer Fehlfunktion und Überproduktion von Interleukin-1 β (IL-1 β) im FMF-Inflammasom. Unbehandelt zeichnet sich FMF durch erhöhte CRP- und SAA-Werte aus. Die Verabreichung von Kineret senkt die Akute-Phase-Proteine (z. B. CRP und SAA).

Das Still-Syndrom zeichnet sich nicht nur durch verschiedene Grade der Arthritis, sondern auch durch systemische Entzündungsmerkmale wie intermittierendes Fieber, Hautausschlag, Hepatosplenomegalie, Serositis und erhöhte Akute-Phase-Reaktanten aus, die wiederum durch IL-1-Aktivität hervorgerufen werden. Systemisch verursacht IL-1 bekanntlich die über den Hypothalamus gesteuerte Fieberreaktion und fördert eine Hyperalgesie. Die Rolle von IL-1 beim Still-Syndrom wurde in *Ex-vivo*- und in Genexpressionsstudien nachgewiesen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei RA
 Die Sicherheit und Wirksamkeit von Anakinra in Kombination mit Methotrexat wurden bei 1.790 RA-Patienten im Alter \geq 18 Jahren mit unterschiedlichen Schweregraden der Erkrankung nachgewiesen.

Ein klinisches Ansprechen auf Anakinra setzte im Allgemeinen innerhalb von 2 Wochen nach Beginn der Behandlung ein und hielt bei fortgesetzter Anakinra-Gabe an. Ein maximales klinisches Ansprechen wurde in der Regel innerhalb von 12 Wochen nach Beginn der Behandlung beobachtet.

Bei kombinierter Behandlung mit Anakinra und Methotrexat zeigt sich eine statistisch und klinisch signifikante Abnahme des Schweregrades der Symptome der RA bei Patienten, die auf Methotrexat allein nur unzureichend angesprochen haben (Ansprechrate 38% versus 22%, ermittelt nach ACR₂₀ Kriterien). Signifikante Verbesserungen werden im Hinblick auf Schmerzen, Anzahl der schmerzhaften Gelenke, körperliche Funktion (HAQ Score), Akute-Phase-Proteine und in der Gesamtbeurteilung durch Patient und Arzt gesehen.

In einer klinischen Studie mit Anakinra wurden Röntgenuntersuchungen durchgeführt. Diese zeigten keine nachteilige Wirkung auf den Gelenkknorpel.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei CAPS

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Kineret wurden bei CAPS-Patienten mit unterschiedlichen Schweregraden der Erkrankung nachgewiesen. In einer klinischen Studie mit 43 erwachsenen und pädiatrischen Patienten (36 Patienten im Alter von 8 Monaten bis < 18 Jahren) mit schwerem CAPS (NOMID/CINCA bzw. MWS) wurde innerhalb von 10 Tagen nach Beginn der Behandlung bei allen Patienten eine klinische Reaktion auf Anakinra beobachtet, die bei fortgesetzter Verabreichung von Kineret bis zu 5 Jahre anhielt.

Kineret verringert signifikant die Manifestationen des CAPS, einschließlich des Rückgangs von häufig auftretenden Symptomen wie Fieber, Ausschlag, Gelenkschmerzen, Kopfschmerzen, Fatigue und gerötete Augen. Ein rascher und anhaltender Abfall der Konzentration an inflammatorischen Biomarkern; Serum-Amyloid A (SAA), C-reaktivem Protein (CRP) und der Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) sowie eine Normalisierung der inflammatorischen hämatologischen Veränderungen wurden beobachtet. Bei schweren Formen des CAPS verbessert eine Langzeitbehandlung die systemischen organbezogenen Entzündungsmanifestationen des Auges, Innenohrs und zentralen Nervensystems. Die Hör- und Sehschärfe verschlechterten sich nicht weiter unter der Behandlung mit Anakinra.

Eine Analyse von behandlungsbedingten, durch das Vorliegen der CIAS1-Mutation klassifizierten Nebenwirkungen zeigte keine größeren Unterschiede zwischen den CIAS1- und nicht-CIAS1-Gruppen bei der Gesamtrate an Nebenwirkungen, die 7,4 bzw. 9,2 betrug. Ähnliche Raten wurden für die SOC-Gruppen erzielt, außer bei den Nebenwirkungen am Auge mit 55 Ereignissen (Rate von 0,5), davon 35 okuläre Hyperämien (was auch ein Symptom des CAPS sein könnte) in der CIAS1-Gruppe und 4 solche Ereignisse in der nicht-CIAS1-Gruppe (Rate von 0,1).

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei FMF

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Kineret bei der Behandlung von FMF-Patienten, die gegenüber Colchicin resistent waren, wurde in einer randomisierten, doppelblinden und placebokontrollierten publizierten Studie mit einer Behandlungsdauer von 4 Monaten nachgewiesen. Die primären Wirksamkeitseindpunkte waren die Anzahl an Schüben im Monat und die Anzahl der Patienten mit durchschnittlich < 1 Schub im Monat. 25 FMF-Patienten, die gegenüber Colchicin resistent waren, wurden in die Studie aufgenommen. Sie wurden randomisiert, wobei 12 Kineret und 13 Placebo erhielten. Die mittlere Anzahl an Schüben pro Patient im Monat war bei denjenigen, die Kineret (1,7) erhielten, signifikant geringer als bei denen, die ein Placebo (3,5) erhielten. Die Anzahl an Patienten mit < 1 Schub im Monat war mit 6 Patienten in

der Kineret-Gruppe signifikant höher, als in der Placebo-Gruppe mit 0 Patienten.

Weitere publizierte Daten zu FMF-Patienten, die Colchicin nicht vertrugen oder Colchicin gegenüber resistent waren, zeigen die offensichtliche klinische Wirksamkeit von Kineret sowohl bei den klinischen Endpunkten bezüglich Attacken als auch bei den verringerten Werten von Entzündungsmarkern (z. B. CRP und SAA). In den publizierten Studien war das Sicherheitsprofil von Anakinra bei FMF-Patienten im Allgemeinen vergleichbar mit dem der anderen Indikationen.

– nicht in EPAR

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit beim Still-Syndrom

Die Sicherheit und Wirksamkeit wurden in einer publizierten randomisierten, kontrollierten Studie mit 24 SJIA-Patienten nachgewiesen, die bis zu 1 Jahr lang mit Kineret behandelt wurden. Nach einer einmonatigen verblindeten Phase wurden 8 von 12 Patienten der Kineret-Behandlungsgruppe als Responder gemäß modifizierten ACRpedi30-Kriterien identifiziert, verglichen mit 1 von 12 Patienten der Placebogruppe. Zum selben Zeitpunkt wurden 7 von 12 Patienten der Kineret-Behandlungsgruppe als ACRpedi50-Responder und 5 von 12 Patienten als ACRpedi70-Responder klassifiziert, während in der Placebogruppe kein Patient ein entsprechendes Ansprechen erreichte. 16 Patienten absolvierten die nachfolgende offene Studienphase. Von den 7 Respondern in Monat 12 hatten 6 die Glukokortikoid-Behandlung beendet, und 5 dieser Patienten wiesen einen inaktiven Krankheitsstatus auf.

In einer publizierten prospektiven, nicht kontrollierten Kohorten-Beobachtungsstudie mit 20 Patienten mit neu aufgetretener SJIA wurde nach fehlendem Ansprechen auf NSAR, aber vor einer Behandlung mit DMARD, systemischen Glukokortikoiden oder anderen biologischen Arzneimitteln, Kineret als initiale Therapie angewendet. Die Behandlung mit Kineret führte bei 18 von 20 Patienten zu einer Normalisierung der Körpertemperatur. Nach einer Nachbeobachtung über 1 Jahr zeigten 18 von 20 Patienten mindestens ein Ansprechen gemäß adaptierten ACRpedi70-Kriterien, und 17 von 20 Patienten zeigten ein Ansprechen gemäß adaptierten ACRpedi90-Kriterien sowie einen inaktiven Krankheitsstatus.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Kineret versus DMARD wurden in einer publizierten 24-wöchigen multizentrischen, randomisierten, offenen Studie mit 22 Patienten mit einem Glukokortikoid-abhängigen, refraktären AOSD beschrieben. In Woche 24 befanden sich 6 von 12 Patienten unter Anakinra in Remission, verglichen mit 2 von 10 Patienten unter DMARD. Während einer offenen Verlängerungsphase war eine Therapieumstellung auf bzw. eine zusätzliche Gabe des Vergleichspräparats möglich, wenn es innerhalb von 24 Wochen nicht zu einer Besserung gekommen war. 17 Patienten schlossen die offene Verlängerungsphase ab (Woche 52); zu diesem Zeitpunkt befanden sich 7 von 14 Patienten unter Ki-

neret und 2 von 3 Patienten unter DMARD in Remission.

Weitere publizierte Daten zum Still-Syndrom weisen darauf hin, dass Kineret eine rasche Rückbildung systemischer Merkmale wie Fieber, Hautausschlag und Erhöhung der Akute-Phase-Reaktanten induziert. In vielen Fällen kann die Glukokortikoid-Dosis nach Einleitung der Kineret-Behandlung reduziert werden.

Kinder und Jugendliche

Insgesamt ist das Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von Kineret bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit CAPS oder Still-Syndrom vergleichbar.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Kineret eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei CAPS und RA (JIA) gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen mit RA (JIA)

Kineret wurde im Rahmen einer randomisierten, einfach verblindeten multizentrischen Studie an 86 Patienten mit JIA (Alter 2–17 Jahre) mit polyartikulärem Verlauf untersucht. Die Studienteilnehmer erhielten eine Tagesdosis von 1 mg/kg subkutan bis zu einer Höchstdosis von 100 mg. Jene 50 Patienten, die nach einer 12-wöchigen Open-Label-Phase klinisch ansprachen, wurden auf Kineret (25 Patienten) bzw. Placebo (25 Patienten) mit täglicher Verabreichung für weitere 16 Wochen randomisiert. Eine Untergruppe dieser Patienten setzte die Open-Label-Behandlung mit Kineret für die Dauer von bis zu 1 Jahr im Rahmen einer begleitenden Extensionsstudie fort. In diesen Studien wurde ein ähnliches Nebenwirkungsprofil wie bei erwachsenen RA-Patienten beobachtet. Diese Studiendaten reichen nicht aus, um die Wirksamkeit zu belegen. Daher wird Kineret bei JIA nicht empfohlen.

Immunogenität

Siehe Abschnitt 4.8.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die absolute Bioverfügbarkeit von Anakinra nach einer subkutanen Bolusinjektion von 70 mg liegt bei gesunden Probanden (n = 11) bei 95 %. Der Absorptionsprozess ist der limitierende Faktor für die Geschwindigkeit der Elimination von Anakinra aus dem Plasma nach subkutaner Injektion. Bei Patienten mit RA wurden die maximalen Plasmakonzentrationen von Anakinra 3 bis 7 Stunden nach subkutaner Gabe von Anakinra in klinisch relevanten Dosen (1 bis 2 mg/kg; n = 18) erreicht. Die Plasmakonzentration sank ohne erkennbare Verteilungsphase und die terminale Halbwertszeit lag zwischen 4 bis 6 Stunden. Bei Patienten mit RA wurde nach täglicher subkutaner Gabe für bis zu 24 Wochen keine unerwartete Kumulation von Anakinra beobachtet. Die geschätzten Mittelwerte (SD) für Clearance (CL/F) und Verteilungsvolumen (Vd/F) nach Populationsanalyse der Daten zweier PK-Studien an 35 Patienten

mit RA betragen 105 (27) ml/min bzw. 18,5 (11) l. Human- und Tierdaten belegten, dass Anakinra primär über die Niere ausgeschieden wird. Die Clearance von Anakinra bei Patienten mit RA stieg mit zunehmender Kreatinin-Clearance.

Der Einfluss demographischer Kovariablen auf die Pharmakokinetik von Anakinra wurde mittels einer pharmakokinetischen Populationsanalyse untersucht, die 341 Patienten umfasste, welche bis zu 24 Wochen lang täglich eine subkutane Injektion von Anakinra in Dosen von 30, 75 und 150 mg erhielten. Die geschätzte Clearance von Anakinra nahm mit steigender Kreatinin-Clearance und zunehmendem Körpergewicht zu. Die pharmakokinetische Populationsanalyse zeigte, dass der mittlere Wert der Plasma-Clearance nach subkutaner Bolusgabe bei Männern ca. 14 % höher lag als bei Frauen und bei Probanden < 65 Jahren um ca. 10 % höher lag als bei Probanden ≥ 65 Jahren. Geschlecht und Alter waren jedoch nach Einstellung bzgl. Kreatinin-Clearance und Körpergewicht keine signifikanten Faktoren für die mittlere Plasma-Clearance. Eine Dosisanpassung nach Alter oder Geschlecht ist nicht erforderlich.

Im Allgemeinen gleicht das pharmakokinetische Profil bei Patienten mit CAPS jenem bei Patienten mit RA. Bei Patienten mit CAPS wurde im Wesentlichen eine Dosislinearität mit leichter Tendenz zu einem steilerem als rein proportionalem Anstieg festgestellt. Es liegen keine pharmakokinetischen Daten zu Kindern < 4 Jahren vor; es sind jedoch klinische Erfahrungen ab einem Alter von 8 Monaten verfügbar, und bei Therapiebeginn mit der empfohlenen Tagesdosis von 1–2 mg/kg ergaben sich keine Sicherheitsbedenken. Es gibt keine pharmakokinetischen Daten zu älteren Patienten mit CAPS. Eine Verteilung im Liquor wurde nachgewiesen.

Die mediane dosisnormalisierte Steady-State-Konzentration von Anakinra bei SJA-Patienten über 28 Wochen war mit der bei RA-Patienten vergleichbar.

Leberfunktionsstörung

Es wurde eine Studie mit 12 Patienten mit Leberdysfunktion (Child-Pugh-Klasse B) durchgeführt, die eine intravenöse Einzeldosis von 1 mg/kg erhielten. Die pharmakokinetischen Parameter unterschieden sich nicht wesentlich von gesunden Probanden, mit Ausnahme einer um ca. 30 % geringeren Clearance im Vergleich zu Daten aus einer Studie an gesunden Probanden. Eine entsprechende Verringerung der Kreatinin-Clearance wurde in der Leberinsuffizienz-Population festgestellt. Demnach lässt sich die Abnahme der Clearance höchstwahrscheinlich durch die Abnahme der Nierenfunktion in dieser Population erklären. Diese Daten sprechen dafür, dass keine Dosisanpassung bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung Child-Pugh-Klasse B erforderlich ist. Siehe Abschnitt 4.2.

Nierenfunktionsstörung

Die mittlere Plasma-Clearance von Kineret bei Personen mit leichter (Kreatinin-Clearance 50–80 ml/min) und mäßiger (Kreatinin-Clearance 30–49 ml/min) Niereninsuffi-

zien verringerte sich um 16 % bzw. 50 %. Bei schwerer Niereninsuffizienz und terminaler Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) verringerte sich die mittlere Plasma-Clearance um 70 % bzw. 75 %. Weniger als 2,5 % der verabreichten Kineret-Dosis wurde durch Hämodialyse oder kontinuierliche ambulante Peritonealdialyse eliminiert. Diese Daten sprechen dafür, dass bei Patienten mit leichter Niereninsuffizienz (CLcr 50 bis 80 ml/Minute) keine Dosisanpassung erforderlich ist. Siehe Abschnitt 4.2.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Anakinra zeigte bei der Ratte in Dosierungen, die bis zu hundertmal höher lagen als beim Menschen (2 mg/kg/Tag), keine Auswirkungen auf Fruchtbarkeit, Frühentwicklung, Entwicklung des Embryos/Fetus oder peri- und postnatale Entwicklung. Beim Kaninchen wurden keine Auswirkungen auf die Entwicklung des Embryos/Fetus bei Dosierungen beobachtet, welche die Dosierung beim Menschen um das Hundertfache überstiegen.

In Standardtestreihen zur Ermittlung des DNA-Gefährdungspotentials, induzierte Anakinra in Bakterien- oder Säugetierzellen keine Genmutationen. Darüber hinaus war durch Anakinra die Inzidenz von Chromosomenanomalien oder Mikronuklei in Knochenmarkzellen bei Mäusen nicht erhöht. Es wurden keine Langzeitstudien durchgeführt, um das kanzerogene Potential von Anakinra zu untersuchen. Daten von Mäusen mit IL-1RA Überexpression und von IL-1RA Mutant Knock-out Mäusen ergaben keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für eine Tumorentwicklung.

Eine konventionell durchgeführte toxikologische und toxikokinetische Interaktionsstudie an Ratten erbrachte keinen Hinweis darauf, dass Kineret das toxikologische oder pharmakokinetische Profil von Methotrexat verändert.

Bei juvenilen Ratten, die ab dem 7. postpartalen Tag bis zur Adoleszenz mit Dosen bis zum Hundertfachen der humantherapeutischen Dosis behandelt wurden, zeigten sich keinerlei Anzeichen für Nebenwirkungen der Behandlung.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Citronensäure, wasserfrei
Natriumchlorid
Natriumedetat-Dihydrat
Polysorbat 80
Natriumhydroxid
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C). Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Zum Zwecke der ambulanten Anwendung kann Kineret, vor Ablauf des Verfalldatums, über einen Zeitraum von 12 Stunden, bei Temperaturen nicht über 25 °C, außerhalb des Kühlschranks gelagert werden. Nach diesem Zeitraum darf das Produkt nicht wieder zurück in den Kühlschrank gelegt werden, sondern muss verworfen werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

0,67 ml Injektionslösung in einer graduierten Fertigspritze aus Glas (Glasart I) mit einem Gummistopfen (aus Bromobutylkautschuk) und einer Kanüle Nr. 29 (Gauge). Die Fertigspritze verfügt über eine äußere Nadel-schutzkappe aus Hartplastik die an einer inneren Nadelabdeckung befestigt ist. Keiner der Spritzen- oder Nadel-schutzbestandteile wurden aus Naturkautschuklatex hergestellt.

Packungen mit 1, 7 oder 28 (Bündelpackung mit 4 Packungen je 7 Fertigspritzen) Fertigspritzen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Kineret ist eine sterile, unkonservierte Lösung. Zur einmaligen Anwendung bestimmt.

Nicht schütteln. Die Fertigspritze sollte vor der Injektion Raumtemperatur erreichen.

Vor der Anwendung muss die Lösung optisch auf Schwebeteilchen und Verfärbungen untersucht werden. Es dürfen nur klare, farblose bis weißliche Lösungen injiziert werden, welche durchsichtige bis weißliche, nicht-kristalline Partikel enthalten können, die für das Produkt typisch sind.

Das Vorhandensein dieser Partikel hat keine Auswirkung auf die Qualität des Produktes.

Die Fertigspritze ist zum einmaligen Gebrauch vorgesehen. Nicht verwendetes Arzneimittel muss entsorgt werden. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/02/203/005 – 1-er Pack
EU/1/02/203/006 – 7-er Pack
EU/1/02/203/007 – 28-er Pack

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
8. März 2002

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20. März 2007

10. STAND DER INFORMATION

28/04/2020

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt