

KINERET®

anacinra

Pint Pharma

100 mg/0,67 ml

Solução injetável

BULA PROFISSIONAL DE SAÚDE

Kineret®
anacinra

APRESENTAÇÃO:

Kineret® 100 mg/0,67 ml solução injetável em seringa preenchida: 0,67 ml de solução injetável em seringa graduada preenchida (vidro Tipo I) com êmbolo (borracha de bromobutila) e agulha de calibre 29. A seringa preenchida possui uma proteção externa de plástico rígido para a agulha, fixada a uma proteção interna para a agulha.

Kineret é apresentado em embalagens contendo 7 seringas preenchidas.

USO SUBCUTÂNEO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO (ACIMA DE 8 MESES E 10 KG)

COMPOSIÇÃO:

Cada seringa preenchida contém 100 mg de anacinra* em 0,67 ml de solução injetável.

*Antagonista do receptor de interleucina 1 humana (r metHuIL 1ra) produzido em células de *Escherichia coli* por tecnologia de DNA recombinante.

Excipientes: ácido cítrico, cloreto de sódio, edetato dissódico di-hidratado, polissorbato 80, hidróxido de sódio, água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:

1. INDICAÇÃO:

Artrite Reumatoide (AR)

Kineret em combinação com metotrexato é indicado para o tratamento dos sinais e sintomas da AR em adultos com resposta inadequada ao metotrexato sozinho.

Síndromes de febre periódica

Kineret é indicado para o tratamento das seguintes síndromes de febre periódica autoinflamatória em adultos, adolescentes, crianças e bebês com 8 meses ou mais e peso corporal de 10 kg ou mais:

Síndromes Periódicas Associadas à Criopirina (CAPS)

Kineret é indicado para o tratamento de CAPS, incluindo:

- Doença Inflamatória Multissistêmica de Início Neonatal (NOMID) / Síndrome Neurológica, Cutânea e Articular Crônica Infantil (CINCA)
- Síndrome de Muckle-Wells (SMW)
- Síndrome Autoinflamatória Familiar ao Frio (FCAS).

Febre Familiar do Mediterrâneo (FFM)

Kineret é indicado para o tratamento da Febre Familiar do Mediterrâneo (FFM). Kineret deve ser administrado em combinação com colchicina, se apropriado.

Doença de Still

Kineret é indicado em adultos, adolescentes, crianças e bebês com 8 meses de idade ou mais, e com peso corporal de 10 kg ou mais, para o tratamento da doença de Still, incluindo artrite idiopática juvenil sistêmica (AIJS) e doença de Still do adulto (DSA), com características sistêmicas ativas de atividade moderada a alta da doença, ou em pacientes com atividade contínua da doença após tratamento com anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) ou glicocorticoides.

Kineret pode ser administrado como monoterapia ou em combinação com outros medicamentos anti-inflamatórios e medicamentos antirreumáticos modificadores da doença (DMARDs).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA:

Eficácia clínica e segurança na AR

A segurança e eficácia de anacinra em combinação com metotrexato foram demonstradas em 1.790 pacientes com AR com idade ≥ 18 anos e com graus variados de gravidade da doença (Kineret EPAR - Discussão Científica, páginas 8–9, 2006; Bresnihan et al., 1998; Cohen et al., 2002; Cohen et al., 2004).

A resposta clínica geralmente apareceu dentro de 2 semanas após o início do tratamento e foi mantida com a administração contínua de anacinra. A resposta clínica máxima foi geralmente observada dentro de 12 semanas após o início do tratamento.

O tratamento combinado com anacinra e metotrexato demonstrou uma redução estatística e clinicamente significativa na gravidade dos sinais e sintomas da AR em pacientes que apresentaram resposta inadequada ao metotrexato isoladamente (38% vs. 22% de respondedores, conforme medido pelos critérios ACR20) (Kineret EPAR - Discussão Científica, página 14, 2006). Melhoras significativas foram observadas na dor, na contagem de articulações sensíveis, na função física (pontuação HAQ), nos reagentes de fase aguda e na avaliação global do paciente e do médico (Cohen et al., 2004).

Exames radiográficos foram realizados em um estudo clínico com anacinra. Estes não demonstraram efeitos deletérios na cartilagem articular.

Eficácia clínica e segurança na CAPS

A segurança e a eficácia do Kineret foram demonstradas em pacientes com CAPS com diferentes graus de gravidade da doença (Kineret CHMP Assessment Report, Tabelas 3–4, página 17, 2013). Em um estudo clínico que incluiu 43 pacientes adultos e pediátricos (36 pacientes com idade entre 8 meses e < 18 anos) com CAPS grave (NOMID/CINCA e SMW), uma resposta clínica ao anacinra foi observada dentro de 10 dias após o início do tratamento em todos os pacientes e foi mantida por até 5 anos com a administração contínua de Kineret (Kineret CHMP Assessment Report, páginas 65–66, 2013; Goldbach-Mansky et al., 2006; Sibley et al., 2012; Kullenberg et al., 2016).

O tratamento com Kineret reduz significativamente as manifestações da CAPS, incluindo uma redução nos sintomas frequentes, como febre, erupção cutânea, dor articular, dor de cabeça, fadiga e vermelhidão ocular (Kineret CHMP Assessment Report, página 65, 2013). Observa-se uma redução rápida e sustentada nos níveis dos biomarcadores inflamatórios: amiloide A sérica (SAA), proteína C reativa (PCR) e velocidade de hemossedimentação (VHS), além de uma normalização das alterações hematológicas inflamatórias. Em pacientes com formas mais graves de CAPS, o tratamento a longo prazo melhora as manifestações inflamatórias sistêmicas oculares, auditivas e do sistema nervoso central. A audição e a acuidade visual não se deterioraram durante o tratamento com anacinra.

A análise dos eventos adversos emergentes do tratamento, classificados pela presença da mutação CIAS1, mostrou que não houve diferenças significativas entre os grupos CIAS1 e não CIAS1 nas taxas gerais de notificação de eventos adversos, 7,4 e 9,2, respectivamente. Taxas semelhantes foram obtidas para os grupos no nível SOC, exceto para distúrbios oculares com 55 eventos adversos (taxa de 0,5), dos quais 35 hiperemia ocular (que também poderia ser um sintoma de CAPS) no grupo CIAS1 e 4 eventos adversos no grupo não CIAS1 (taxa de 0,1) (Kineret CHMP Assessment Report, página 72, 2013; CSR-03-0298).

Eficácia clínica e segurança na FFM

A segurança e eficácia do Kineret no tratamento de pacientes com FFM resistente à colchicina foram demonstradas em um estudo publicado, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, com um período de tratamento de 4 meses (Ben-Zvi et al., 2017). Os desfechos primários de eficácia foram o número de crises por mês e o número de pacientes com média < 1 crise por mês. 25 pacientes com FFM resistente à colchicina foram incluídos; 12 randomizados para receber Kineret e 13 para receber placebo. O número médio de crises por paciente por mês foi significativamente menor naqueles que receberam Kineret (1,7) em comparação com o placebo (3,5). O número de pacientes com < 1 crise por mês foi significativamente maior no grupo Kineret; 6 pacientes, em comparação com nenhum no grupo placebo.

Dados adicionais publicados em pacientes com FFM, intolerantes à colchicina ou com FFM resistente à

colchicina demonstram que o efeito clínico do Kineret é evidente tanto nos sintomas clínicos das crises quanto na redução dos níveis de marcadores inflamatórios, como PCR e SAA (Kineret CHMP Assessment Report, Tabela 13, páginas 40-42, 2020). Nos estudos publicados, o perfil de segurança do anacina em pacientes com FFM foi geralmente semelhante ao de outras indicações (Kineret CHMP Assessment Report, página 56, 2020).

Eficácia clínica e segurança na Doença de Still

A eficácia e a segurança do Kineret para o tratamento da doença de Still (AIJS e DSA) foram avaliadas em um estudo multicêntrico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo com 11 pacientes (com idades entre 1 e 51 anos) tratados por 12 semanas, dos quais 6 pacientes receberam Kineret (Schanberg et al., 2020). O Kineret foi eficaz no tratamento da doença de Still, conforme demonstrado pela superioridade ao placebo no desfecho primário resposta ACR30 com ausência de febre na Semana 2 (valor de $p = 0,0022$). A eficácia demonstrada do Kineret nas respostas ACR30, ACR50, ACR70 e ACR90 na Semana 2 foi mantida ao longo do período de tratamento de 12 semanas. Não foram observados achados de segurança inesperados relevantes no estudo, e os resultados estavam em linha com o perfil de segurança conhecido do Kineret.

A segurança e eficácia foram demonstradas em um estudo randomizado controlado publicado em 24 pacientes com AIJS tratados com Kineret por até 1 ano (Quartier et al., 2011). Após uma fase cega de 1 mês, 8 de 12 pacientes no grupo tratado com Kineret foram identificados como respondedores ACRpedi30 modificados, em comparação com 1 de 12 no grupo placebo. No mesmo momento, 7 de 12 no grupo tratado com Kineret foram classificados como respondedores ACRpedi50 e 5 de 12 como respondedores ACRpedi70, em comparação com nenhum no grupo placebo. 16 pacientes completaram a fase aberta subsequente e, entre 7 respondedores no mês 12, 6 haviam interrompido o tratamento com glicocorticoides e 5 deles apresentavam doença inativa.

Em um estudo de coorte observacional, prospectivo e não controlado publicado, com 20 pacientes com AIJS de início recente, Kineret foi utilizado como terapia inicial após falha na resposta a AINEs, mas antes do uso de DMARDs, glicocorticoides sistêmicos ou outros agentes biológicos (Vastert et al., 2014). O tratamento com Kineret resultou na normalização da temperatura corporal em 18 dos 20 pacientes. No acompanhamento de 1 ano, 18 dos 20 pacientes apresentaram pelo menos uma resposta ACRpedi70 adaptada, e 17 dos 20 pacientes atingiram uma resposta ACRpedi90 adaptada, além de doença inativa.

Um estudo de segurança não intervencionista em 306 pacientes pediátricos com doença de Still confirmou o perfil de segurança a longo prazo do Kineret sem quaisquer novas descobertas de segurança (Giancane et al., 2022). Aproximadamente metade (46,1%) dos pacientes foram tratados continuamente com Kineret por pelo menos 1 ano e 28,1% por pelo menos 2 anos. O padrão e a frequência de eventos adversos, incluindo eventos adversos graves, estavam em linha com o perfil de segurança conhecido do Kineret. Em geral, a taxa de eventos adversos foi mais alta durante os primeiros 6 meses de tratamento e consideravelmente menor durante os períodos posteriores. Não houve mortes durante o tratamento com Kineret. Poucos pacientes descontinuaram devido a eventos adversos. O principal motivo para a descontinuação do Kineret foi a ineficácia; no entanto, o segundo motivo mais comum para a descontinuação foi a remissão da doença. O tratamento de longo prazo com Kineret em pacientes com AIJS foi bem tolerado, sem aumento geral na taxa de incidência de eventos adversos, incluindo síndrome de ativação macrofágica (SAM), ao longo do tempo.

A segurança e eficácia do Kineret versus DMARD foram relatadas em um estudo multicêntrico, randomizado e aberto, publicado, de 24 semanas, com 22 pacientes com DSA refratária dependente de glicocorticoides (Nordström et al., 2012). Na semana 24, 6 de 12 pacientes em Kineret estavam em remissão, contra 2 de 10 pacientes em DMARDs. Durante uma fase de extensão aberta, a troca ou o tratamento complementar com o medicamento comparador era possível caso a melhora não ocorresse em 24 semanas. 17 pacientes completaram a fase de extensão aberta (semana 52), dos quais 7 de 14 pacientes tratados com Kineret e 2 de 3 pacientes em DMARDs estavam em remissão naquele momento.

Dados adicionais publicados sobre a doença de Still indicam que o Kineret induz uma rápida resolução de sintomas sistêmicos, como febre, erupção cutânea e elevação dos níveis de reagentes de fase aguda. As doses de glicocorticoides podem, em muitos casos, ser reduzidas após o início da terapia com Kineret (Kineret CHMP Assessment Report, páginas 50-51; Tabela 13, página 36; Tabela 19, página 47, 2018).

População pediátrica

No geral, o perfil de eficácia e segurança do Kineret é comparável em pacientes adultos e pediátricos com CAPS ou doença de Still.

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Kineret em um ou mais subconjuntos da população pediátrica em CAPS e AR (AIJ) (consulte o item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR para obter informações sobre uso pediátrico).

Segurança em pacientes pediátricos com AR (AIJ)

Kineret foi estudado em um único estudo multicêntrico, randomizado e cego, em 86 pacientes com AIJ poliarticular (idades entre 2 e 17 anos) recebendo uma dose de 1 mg/kg por via subcutânea diariamente, até uma dose máxima de 100 mg (Ilowite et al., 2009). Os 50 pacientes que obtiveram resposta clínica após um período de adaptação aberto de 12 semanas foram randomizados para Kineret (25 pacientes) ou placebo (25 pacientes), administrados diariamente por mais 16 semanas. Um subconjunto desses pacientes continuou o tratamento aberto com Kineret por até 1 ano em um estudo de extensão complementar. Um perfil de eventos adversos semelhante ao observado em pacientes adultos com AR foi observado nesses estudos. Os dados desses estudos são insuficientes para demonstrar eficácia e, portanto, Kineret não é recomendado para uso pediátrico em AIJ.

Imunogenicidade

Ver item 9. REAÇÕES ADVERSAS.

Referências:

Bresnihan B, Alvaro-Gracia JM, Cobby M, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with recombinant human interleukin-1 receptor antagonist. *Arthritis Rheum.* 1998 Dec;41(12):2196-204.

Cohen S, Hurd E, Cush J, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with anacinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, in combination with methotrexate: results of a twenty-four-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2002 Mar;46(3):614-24.

Cohen SB, Moreland LW, Cush JJ, et al. A multicentre, double blind, randomised, placebo controlled trial of anacinra (Kineret), a recombinant interleukin 1 receptor antagonist, in patients with rheumatoid arthritis treated with background methotrexate. *Ann Rheum Dis.* 2004 Sep;63(9):1062-8.

Goldbach-Mansky R, Dailey NJ, Canna SW, et al. Neonatal-onset multisystem inflammatory disease responsive to interleukin-1beta inhibition. *N Engl J Med.* 2006 Aug 10;355(6):581-92.

Sibley CH, Plass N, Snow J, et al. Sustained response and prevention of damage progression in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease treated with anacinra: a cohort study to determine three- and five-year outcomes. *Arthritis Rheum.* 2012 Jul;64(7):2375-86.

Kullenberg T, Löfqvist M, Leinonen M, et al. Long-term safety profile of anacinra in patients with severe cryopyrin-associated periodic syndromes. *Rheumatology (Oxford).* 2016 Aug;55(8):1499-506.

Ben-Zvi I, Kukuy O, Giat E, et al. Anacinra for Colchicine-Resistant Familial Mediterranean Fever: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol.* 2017 Apr;69(4):854-862.

Schanberg L, Nigrovic P, Cooper A, et al. AB1059 A RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF ANACINRA IN PATIENTS WITH STILL'S DISEASE *Annals of the Rheumatic Diseases* 2020;79:1819-1820.

Quartier P, Allantaz F, Cimaz R, et al. A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with the interleukin-1 receptor antagonist anacinra in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (ANAJIS trial). *Ann Rheum Dis.* 2011 May;70(5):747-54.

Vastert SJ, de Jager W, Noordman BJ, et al. Effectiveness of first-line treatment with recombinant interleukin-1 receptor antagonist in steroid-naïve patients with new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis: results of a prospective cohort study. *Arthritis Rheumatol.* 2014 Apr;66(4):1034-43.

Giancane G, Papa R, Vastert S, et al. Anacinra in Patients With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: Long-term Safety From the Pharmachild Registry. J Rheumatol. 2022 Apr;49(4):398-407.

Nordström D, Knight A, Luukkainen R, et al. Beneficial effect of interleukin 1 inhibition with anacinra in adult-onset Still's disease. An open, randomized, multicenter study. J Rheumatol. 2012 Oct;39(10):2008-11.

Ilowite N, Porras O, Reiff A, et al. Anacinra in the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis: safety and preliminary efficacy results of a randomized multicenter study. Clin Rheumatol. 2009 Feb;28(2):129-37.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

3.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Imunossupressores, Inibidores de interleucina, código ATC: L04AC03.

Mecanismo de ação:

A anacinra neutraliza a atividade biológica da interleucina 1 α (IL 1 α) e da interleucina 1 β (IL 1 β) inibindo competitivamente sua ligação ao receptor de interleucina 1 tipo I (IL 1RI). A interleucina 1 (IL 1) é uma citocina pró-inflamatória essencial que medeia muitas respostas celulares, incluindo aquelas importantes na inflamação sinovial.

Efeitos farmacodinâmicos

A IL-1 é encontrada no plasma e no líquido sinovial de pacientes com artrite reumatoide, e foi relatada uma correlação entre as concentrações plasmáticas de IL-1 e a atividade da doença.

Anacinra inibe as respostas induzidas pela IL-1 in vitro, incluindo a indução da produção de óxido nítrico e prostaglandina E2 e/ou colagenase por células sinoviais, fibroblastos e condrócitos.

Mutações espontâneas no gene CIAS1/NLRP3 foram identificadas na maioria dos pacientes com CAPS. O gene CIAS1/NLRP3 codifica a criopirina, um componente do inflamossomo. O inflamossomo ativado resulta na maturação proteolítica e na secreção de IL-1 β , que apresenta uma ampla gama de efeitos, incluindo inflamação sistêmica. Pacientes com CAPS não tratados são caracterizados por níveis séricos de PCR, SAA e IL-6 aumentados em relação aos níveis séricos normais. A administração de Kineret resulta em uma diminuição nos reagentes da fase aguda e foi observada uma diminuição nos níveis de expressão de IL-6. A diminuição dos níveis de proteína da fase aguda é observada nas primeiras semanas de tratamento.

Em pacientes com FFM, a mutação do gene MEFV que codifica a pirina está levando ao mau funcionamento e à superprodução de interleucina-1 β (IL-1 β) no inflamassoma da FFM. A FFM não tratada é caracterizada por aumento da PCR e da SAA. A administração de Kineret resulta em uma diminuição dos reagentes de fase aguda (p. ex., PCR e SAA).

A doença de Still, além de vários graus de artrite, é caracterizada por sintomas inflamatórios sistêmicos, como febre alta, erupção cutânea, hepatoesplenomegalia, serosite e aumento dos reagentes de fase aguda, impulsionados pela atividade da IL-1. Sistemicamente, a IL-1 é conhecida por causar a resposta hipotalâmica febril e promover hiperalgesia. O papel da IL-1 na patogênese da doença de Still foi demonstrado por estudos ex vivo e de expressão gênica.

3.2 Propriedades farmacocinéticas

A biodisponibilidade absoluta de anacinra após uma injeção subcutânea em bolus de 70 mg em indivíduos saudáveis (n = 11) é de 95%. O processo de absorção é o fator limitante da taxa de desaparecimento de anacinra do plasma após injeção subcutânea. Em indivíduos com AR, as concentrações plasmáticas máximas de anacinra ocorreram de 3 a 7 horas após a administração subcutânea de anacinra em doses clinicamente relevantes (1 a 2 mg/kg; n = 18). A concentração plasmática diminuiu sem fase de distribuição discernível e a meia-vida terminal variou de 4 a 6 horas. Em pacientes com AR, não foi observado acúmulo

inesperado de anacinra após doses subcutâneas diárias por até 24 semanas. As estimativas médias (DP) de depuração (CL/F) e volume de distribuição (Vd/F) por análise populacional de dados de dois estudos de farmacocinética em 35 pacientes com AR foram de 105 (27) ml/min e 18,5 (11) l, respectivamente. Dados em humanos e animais demonstraram que o rim é o principal órgão responsável pela eliminação de anacinra. A depuração de anacinra em pacientes com AR aumentou com o aumento da depuração de creatinina.

A influência de covariáveis demográficas na farmacocinética de anacinra foi estudada usando análise farmacocinética populacional abrangendo 341 pacientes recebendo injeção subcutânea diária de anacinra em doses de 30, 75 e 150 mg por até 24 semanas. A depuração estimada de anacinra aumentou com o aumento da depuração de creatinina e do peso corporal. A análise farmacocinética populacional demonstrou que o valor médio da depuração plasmática após administração em bolus subcutâneo foi aproximadamente 14% maior em homens do que em mulheres e aproximadamente 10% maior em indivíduos < 65 anos do que em indivíduos ≥ 65 anos. No entanto, após o ajuste para depuração de creatinina e peso corporal, gênero e idade não foram fatores significativos para a depuração plasmática média. Não é necessário ajuste de dose com base na idade ou gênero.

Em geral, a farmacocinética em pacientes com CAPS é semelhante à de pacientes com AR. Em pacientes com CAPS, observou-se linearidade aproximada da dose, com uma leve tendência a aumentos maiores que o proporcional. Dados farmacocinéticos em crianças menores de 4 anos são escassos, mas a experiência clínica está disponível a partir dos 8 meses de idade e, quando iniciado na dose diária recomendada de 1-2 mg/kg, não foram identificadas preocupações de segurança. Dados farmacocinéticos são escassos em pacientes idosos com CAPS. Foi demonstrada distribuição no líquido cefalorraquidiano.

A concentração mediana de anacinra normalizada pela dose em estado estacionário em pacientes com AIJS (com idades entre 3 e 17 anos) ao longo de 28 semanas foi comparável à observada em pacientes com AR.

Insuficiência hepática

Foi realizado um estudo incluindo 12 pacientes com disfunção hepática (Classe B de Child-Pugh) que receberam uma dose intravenosa única de 1 mg/kg. Os parâmetros farmacocinéticos não diferiram substancialmente dos de voluntários saudáveis, exceto por uma diminuição na depuração de aproximadamente 30% em comparação com os dados de um estudo com voluntários saudáveis. Uma diminuição correspondente na depuração de creatinina foi observada na população com insuficiência hepática. Consequentemente, a diminuição na depuração é provavelmente explicada por uma diminuição da função renal nessa população. Esses dados corroboram a ausência de necessidade de ajuste de dose para pacientes com disfunção hepática de Classe B de Child-Pugh. Consulte o item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR.

Insuficiência renal

A depuração plasmática média de Kineret em indivíduos com insuficiência renal leve (depuração de creatinina 50-80 ml/min) e moderada (depuração de creatinina 30-49 ml/min) foi reduzida em 16% e 50%, respectivamente. Em casos de insuficiência renal grave e doença renal terminal (depuração de creatinina < 30 ml/min), a depuração plasmática média diminuiu em 70% e 75%, respectivamente. Menos de 2,5% da dose administrada de Kineret foi removida por hemodiálise ou diálise peritoneal ambulatorial contínua. Esses dados corroboram a ausência de necessidade de ajuste de dose para pacientes com insuficiência renal leve (depuração de creatinina 50 a 80 ml/min). Consulte o item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR.

3.3 Dados de segurança pré-clínica

A anacinra não apresentou efeito observado na fertilidade, no desenvolvimento inicial, no desenvolvimento embriofetal ou no desenvolvimento peri e pós-natal em ratos em doses de até 100 vezes a dose humana (2 mg/kg/dia). Não foram observados efeitos no desenvolvimento embriofetal em coelhos em doses de 100 vezes a dose humana.

Em uma bateria padrão de testes projetada para identificar riscos relacionados ao DNA, a anacinra não induziu mutações genéticas em células bacterianas ou de mamíferos. A anacinra também não aumentou a incidência de anormalidades cromossômicas ou micronúcleos em células da medula óssea em

camundongos. Estudos de longo prazo não foram realizados para avaliar o potencial carcinogênico da anacina. Dados de camundongos com superexpressão de IL-1ra e camundongos com mutação knockout IL-1ra não indicaram um risco aumentado de desenvolvimento de tumores.

Um estudo formal de interação toxicológica e toxicocinética em ratos não revelou evidências de que o Kineret altera o perfil toxicológico ou farmacocinético do metotrexato.

Ratos jovens tratados com doses de até 100 vezes a dose humana, do 7º dia após o parto até a adolescência, não apresentaram quaisquer sinais de efeitos adversos do tratamento.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Kineret é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes listados na COMPOSIÇÃO ou a proteínas derivadas de *E. coli*.

O tratamento com Kineret não deve ser iniciado em pacientes com neutropenia ($CAN < 1,5 \times 10^9/l$) (ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Rastreabilidade

Para melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número do lote do produto administrado devem ser registrados claramente.

Reações alérgicas

Reações alérgicas, incluindo reações anafiláticas e angioedema, foram relatadas com pouca frequência. A maioria dessas reações foram erupções cutâneas maculopapulares ou urticariformes.

Se ocorrer uma reação alérgica grave, a administração de Kineret deve ser descontinuada e o tratamento adequado deve ser iniciado.

Eventos Hepáticos

Em estudos clínicos, foram observadas elevações transitórias das enzimas hepáticas. Essas elevações não foram associadas a sinais ou sintomas de dano hepatocelular, exceto em um paciente com AIDS que desenvolveu hepatite grave em conexão com uma infecção por citomegalovírus.

Durante o uso pós-comercialização, foram relatados eventos hepáticos que não afetaram a função hepática. A maioria dos pacientes foi tratada para doença de Still ou apresentou fatores predisponentes, como histórico de elevações das transaminases. Além disso, casos de hepatite não infecciosa, incluindo eventos ocasionais de insuficiência hepática aguda, foram relatados em pacientes com doença de Still durante o tratamento com Kineret.

Eventos hepáticos em pacientes com doença de Still ocorrem predominantemente durante o primeiro mês de tratamento com Kineret. Testes de rotina de enzimas hepáticas durante o primeiro mês devem ser considerados, especialmente se o paciente apresentar fatores predisponentes ou desenvolver sintomas que indiquem disfunção hepática.

A eficácia e a segurança do Kineret em pacientes com $AST/ALT \geq 1,5 \times$ nível superior do normal não foram avaliadas.

Infecções graves

Kineret foi associado a um aumento na incidência de infecções graves (1,8%) em comparação com placebo (0,7%) em pacientes com AR. Para um pequeno número de pacientes com asma, a incidência de infecções graves foi maior em pacientes tratados com Kineret (4,5%) em comparação com pacientes tratados com placebo (0%), sendo essas infecções principalmente relacionadas ao trato respiratório.

A segurança e eficácia do tratamento com Kineret em pacientes com infecções crônicas e graves não foram avaliadas.

O tratamento com Kineret não deve ser iniciado em pacientes com infecções ativas. O tratamento com

Kineret deve ser descontinuado em pacientes com AR caso se desenvolva uma infecção grave. Em pacientes com CAPS ou FFM tratados com Kineret, existe o risco de exacerbações da doença ao interromper o tratamento com Kineret. Com monitoramento cuidadoso, o tratamento com Kineret pode ser continuado mesmo durante uma infecção grave.

Os médicos devem ter cautela ao administrar Kineret a pacientes com histórico de infecções recorrentes ou com condições subjacentes que podem predispor a infecções.

A segurança do Kineret em indivíduos com tuberculose latente é desconhecida. Houve relatos de tuberculose em pacientes recebendo vários regimes de tratamento com anti-inflamatórios biológicos. Os pacientes devem ser rastreados para tuberculose latente antes de iniciar o tratamento com Kineret. As diretrizes médicas disponíveis também devem ser levadas em consideração.

Outras terapias antirreumáticas foram associadas à reativação da hepatite B. Portanto, a triagem para hepatite viral deve ser realizada de acordo com as diretrizes publicadas também antes de iniciar a terapia com Kineret.

Medicamentos imunossupressores podem ativar focos primários de tuberculose. Esteja alerta quanto à possibilidade de surgimento de doença ativa, tomando os cuidados para o diagnóstico precoce e tratamento.

Insuficiência renal

Kineret é eliminado por filtração glomerular e subsequente metabolismo tubular. Consequentemente, a depuração plasmática de Kineret diminui com a diminuição da função renal.

Não é necessário ajuste de dose para pacientes com insuficiência renal leve (CLcr 60 a 89 ml/min). Kineret deve ser usado com cautela em pacientes com insuficiência renal moderada (CLcr 30 a 59 ml/min). Em pacientes com insuficiência renal grave (CLcr < 30 ml/min) ou doença renal terminal, incluindo diálise, deve-se considerar a administração da dose prescrita de Kineret em dias alternados.

Neutropenia

Kineret foi comumente associado à neutropenia ($CAN < 1,5 \times 10^9/l$) em estudos controlados por placebo em AR, e casos de neutropenia foram observados em pacientes com CAPS e doença de Still. Para mais informações sobre neutropenia, consulte os itens 4. CONTRAINDICAÇÕES e 9. REAÇÕES ADVERSAS.

O tratamento com Kineret não deve ser iniciado em pacientes com neutropenia ($CAN < 1,5 \times 10^9/l$). Recomenda-se que a contagem de neutrófilos seja avaliada antes do início do tratamento com Kineret e, durante o tratamento com Kineret, mensalmente durante os primeiros 6 meses de tratamento e trimestralmente a partir de então. Em pacientes que se tornarem neutropênicos ($CAN < 1,5 \times 10^9/l$), a CAN deve ser monitorada rigorosamente e o tratamento com Kineret deve ser descontinuado. A segurança e a eficácia do Kineret em pacientes com neutropenia não foram avaliadas.

Eventos Pulmonares

Durante o uso pós-comercialização, eventos de doença pulmonar intersticial, proteinose alveolar pulmonar e hipertensão pulmonar foram relatados principalmente em pacientes pediátricos com doença de Still tratados com inibidores de IL-6 e IL-1, incluindo Kineret. Pacientes com trissomia do cromossomo 21 parecem estar super-representados. Em estudos clínicos patrocinados pela empresa sobre doença de Still, tais eventos não foram relatados. Em um estudo de segurança de longo prazo não intervencionista em 306 pacientes pediátricos com doença de Still, um paciente apresentou um evento pulmonar grave, uma doença pulmonar intersticial não especificada. Não houve nenhum paciente com proteinose alveolar pulmonar ou hipertensão pulmonar no estudo. Uma relação causal entre Kineret e eventos pulmonares não foi estabelecida.

Reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS)

Durante o uso pós-comercialização, reações medicamentosas com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) foram raramente relatadas em pacientes tratados com Kineret, predominantemente em pacientes com artrite idiopática juvenil sistêmica (AIJS). Pacientes com DRESS podem necessitar de hospitalização, pois esta condição pode ser fatal. Se sinais e sintomas de DRESS estiverem presentes e uma etiologia alternativa não puder ser estabelecida, o Kineret deve ser descontinuado e um tratamento diferente deve ser

considerado.

Amiloidose (sistêmica)

Em pacientes com NOMID/CINCA que receberam altas doses de Kineret por longos períodos de tempo e apresentaram depósitos amiloides no local da injeção (consulte o item 9. REAÇÕES ADVERSAS), casos isolados de amiloidose sistêmica AIL1RAP (proteína antagonista do receptor de IL-1) foram relatados durante o uso pós-comercialização.

Em pacientes com depósitos amiloides confirmados no local da injeção, recomenda-se a observação de sintomas de amiloidose sistêmica, incluindo monitoramento rigoroso da proteinúria.

Imunossupressão

O impacto do tratamento com Kineret em neoplasias malignas preexistentes não foi estudado. Portanto, o uso de Kineret em pacientes com neoplasias malignas preexistentes não é recomendado.

Doenças malignas

Pacientes com AR podem apresentar risco maior (em média, 2 a 3 vezes maior) de desenvolver linfoma. Em estudos clínicos, embora pacientes tratados com Kineret tenham apresentado incidência de linfoma maior do que a esperada na população em geral, essa taxa é consistente com as taxas relatadas em geral para pacientes com AR.

Em estudos clínicos, a taxa bruta de incidência de malignidade foi a mesma nos pacientes tratados com Kineret e nos pacientes tratados com placebo, e não diferiu daquela na população em geral. Além disso, a incidência geral de malignidade não aumentou durante 3 anos de exposição dos pacientes ao Kineret.

Vacinações

Em um estudo clínico controlado por placebo (n = 126), não foi detectada diferença na resposta de anticorpos antitetânicos entre os grupos de tratamento com Kineret e placebo quando uma vacina com toxoide tetânico/diftérico foi administrada concomitantemente com Kineret. Não há dados disponíveis sobre os efeitos da vacinação com outros antígenos inativados, em pacientes que receberam Kineret.

Não há dados disponíveis sobre os efeitos da vacinação com vacinas vivas ou sobre a transmissão secundária de infecção por vacinas vivas em pacientes recebendo Kineret. Portanto, vacinas vivas não devem ser administradas concomitantemente com Kineret.

Informe a seu paciente que, durante tratamento, o uso de vacinas exige avaliação do profissional de saúde.

População geriátrica (≥ 65 anos)

Um total de 752 pacientes com AR com idade ≥ 65 anos, incluindo 163 pacientes com idade ≥ 75 anos, foram estudados em estudos clínicos. Não foram observadas diferenças gerais na segurança ou eficácia entre esses pacientes e pacientes mais jovens. A experiência no tratamento de pacientes idosos com CAPS, FFM e doença de Still é limitada. Como há uma maior incidência de infecções na população geriátrica em geral, recomenda-se cautela no tratamento de pacientes idosos.

Tratamento concomitante com Kineret e antagonista do TNF- α

A administração concomitante de Kineret e etanercepte foi associada a um risco aumentado de infecções graves e neutropenia em comparação com o etanercepte isolado em pacientes com AR. Esta combinação de tratamento não demonstrou benefício clínico aumentado.

A administração concomitante de Kineret e etanercepte ou outros antagonistas do TNF- α não é recomendada (ver item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Conteúdo de sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose de 100 mg, ou seja, é essencialmente “isento de sódio”.

Conteúdo de polissorbato 80

Este medicamento contém 0,70 mg de polissorbato 80 em cada seringa preenchida, o que equivale a 1,04

mg/ml. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas.

Fertilidade, gravidez e amamentação

Gravidez

Há uma quantidade limitada de dados sobre o uso de anacinra em mulheres grávidas. Estudos em animais não indicam efeitos nocivos diretos ou indiretos em relação à toxicidade reprodutiva (ver item 3.3 Segurança pré-clínica em 3. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS). Como medida de precaução, é preferível evitar o uso de anacinra durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizem métodos contraceptivos.

Categoria de Risco de gravidez – B

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Amamentação

Não se sabe se a anacinra/metabólitos são excretados no leite materno. Não se pode excluir risco para recém-nascidos/bebês. A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com Kineret.

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano.

Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois pode ser excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

Efeitos na capacidade de conduzir e operar máquinas

Não relevante.

Em caso de suspeita de dengue, ou quando associado a outros medicamentos que aumentem o efeito hemorrágico, a prescrição deste medicamento ou a manutenção do tratamento com ele deve ser reavaliada, devido a seu potencial hemorrágico.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações entre Kineret e outros medicamentos não foram investigadas em estudos formais. Em estudos clínicos, não foram observadas interações entre Kineret e outros medicamentos (incluindo anti-inflamatórios não esteroides, glicocorticoides e DMARDs).

Tratamento concomitante com Kineret e antagonista do TNF- α

Em um estudo clínico com pacientes com AR recebendo metotrexato como tratamento de base, observou-se que pacientes tratados com Kineret e etanercepte apresentaram uma taxa maior de infecções graves (7%) e neutropenia do que pacientes tratados apenas com etanercepte, e maior do que a observada em estudos anteriores nos quais Kineret foi usado isoladamente. O tratamento concomitante com Kineret e etanercepte não demonstrou aumento do benefício clínico.

O uso concomitante de Kineret com etanercepte ou qualquer outro antagonista do TNF- α não é recomendado (ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Substratos do citocromo P450

A formação das enzimas CYP450 é suprimida pelo aumento dos níveis de citocinas (p. ex., IL-1) durante a inflamação crônica. Assim, pode-se esperar que, para um antagonista do receptor de IL-1, como a anacinra, a formação das enzimas CYP450 possa ser normalizada durante o tratamento. Isso seria clinicamente relevante para substratos do CYP450 com um índice terapêutico estreito (p. ex., varfarina e fenitoína). Ao iniciar ou terminar o tratamento com Kineret em pacientes que utilizam esses tipos de medicamentos, pode ser relevante considerar o monitoramento terapêutico do efeito ou da concentração desses produtos, e a dose individual do medicamento pode precisar ser ajustada.

Para informações sobre vacinas, consulte o item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO

Armazenar em geladeira. Não congelar.

Manter na embalagem original para proteger da luz.

Após ser retirado da geladeira, o Kineret deve ser usado ou descartado e não deve ser colocado novamente na geladeira.

Este medicamento tem o prazo de validade de 36 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas:

Kineret é uma solução injetável límpida, incolor a branca, que pode conter algumas partículas amorfas translúcidas a brancas relacionadas ao produto.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O tratamento com Kineret deve ser iniciado e supervisionado por médicos especialistas com experiência no diagnóstico e tratamento de AR, CAPS, FFM e doença de Still, respectivamente.

Posologia

AR: Adultos

A dose recomendada de Kineret é de 100 mg, administrada uma vez ao dia por injeção subcutânea. A dose deve ser administrada aproximadamente no mesmo horário todos os dias.

CAPS: Adultos, adolescentes, crianças e bebês com 8 meses ou mais e peso corporal de 10 kg ou mais

Dose inicial

A dose inicial recomendada para todos os subtipos de CAPS é de 1 a 2 mg/kg/dia por injeção subcutânea. A resposta terapêutica se reflete principalmente na redução dos sintomas clínicos, como febre, erupção cutânea, dor articular e cefaleia, mas também nos marcadores séricos inflamatórios (níveis de PCR/SAA) ou na ocorrência de crises.

Dose de manutenção em CAPS leves (FCAS, SMW leves)

Os pacientes geralmente são bem controlados mantendo a dose inicial recomendada (1-2 mg/kg/dia).

Dose de manutenção em CAPS graves (SMW e NOMID/CINCA)

Aumentos de dose podem ser necessários dentro de 1 a 2 meses, com base na resposta terapêutica. A dose de manutenção usual na CAPS grave é de 3 a 4 mg/kg/dia, podendo ser ajustada para um máximo de 8 mg/kg/dia.

Além da avaliação dos sintomas clínicos e marcadores inflamatórios na CAPS grave, recomenda-se a avaliação da inflamação do SNC, incluindo o ouvido interno (ressonância magnética ou tomografia computadorizada, punção lombar e audiologia) e dos olhos (avaliações oftalmológicas) após os primeiros 3 meses de tratamento e, posteriormente, a cada 6 meses, até que doses eficazes de tratamento sejam identificadas. Quando os pacientes estiverem clinicamente bem controlados, o monitoramento do SNC e oftalmológico pode ser realizado anualmente.

FFM

A dose recomendada para pacientes com peso igual ou superior a 50 kg é de 100 mg/dia por injeção subcutânea. Pacientes com peso inferior a 50 kg devem receber uma dose de 1 a 2 mg/kg/dia, de acordo

com o peso corporal.

Doença de Still

A dose recomendada para pacientes com peso igual ou superior a 50 kg é de 100 mg/dia por injeção subcutânea. Pacientes com peso inferior a 50 kg devem receber uma dose inicial recomendada de 1 a 2 mg/kg/dia, de acordo com o peso corporal.

A resposta ao tratamento deve ser avaliada após 1 mês: em caso de manifestações sistêmicas persistentes, a dose pode ser ajustada em crianças ou o tratamento contínuo com Kineret deve ser reconsiderado pelo médico assistente.

População geriátrica (≥ 65 anos)

AR: Não é necessário ajuste de dose. A posologia e a administração são as mesmas para adultos de 18 a 64 anos.

CAPS: Os dados em pacientes idosos são limitados. Não são esperados ajustes de dose.

Doença de Still: Os dados em pacientes idosos são limitados. Não se espera necessidade de ajuste de dose.

População pediátrica (< 18 anos)

Não há dados disponíveis sobre crianças menores de 8 meses.

AR: A eficácia do Kineret em crianças com AR (AIJ) de 0 a 18 anos não foi estabelecida.

CAPS: A posologia e a administração em crianças e bebês com 8 meses ou mais e peso corporal de 10 kg ou mais são as mesmas que para pacientes adultos com CAPS, com base no peso corporal.

FFM: Crianças com peso inferior a 50 kg recebem uma dose recomendada de 1 a 2 mg/kg/dia, de acordo com o peso corporal; pacientes com peso igual ou superior a 50 kg recebem 100 mg/dia. Em crianças com resposta inadequada, a dose pode ser aumentada para até 4 mg/kg/dia.

Os dados de eficácia do Kineret em crianças menores de 2 anos com FFM são limitados.

Doença de Still: Crianças com peso inferior a 50 kg recebem uma dose inicial recomendada de 1 a 2 mg/kg/dia, de acordo com o peso corporal; pacientes com peso igual ou superior a 50 kg recebem 100 mg/dia. Em crianças com resposta inadequada, a dose pode ser aumentada para até 4 mg/kg/dia.

Insuficiência hepática

Não é necessário ajuste de dose para pacientes com insuficiência hepática moderada (Classe B de Child-Pugh). Kineret deve ser usado com cautela em pacientes com insuficiência hepática grave.

Insuficiência renal

Não é necessário ajuste de dose para pacientes com insuficiência renal leve (CLcr 60 a 89 ml/min). Kineret deve ser usado com cautela em pacientes com insuficiência renal moderada (CLcr 30 a 59 ml/min). Em pacientes com insuficiência renal grave (CLcr < 30 ml/min) ou doença renal terminal, incluindo diálise, deve-se considerar a administração da dose prescrita de Kineret em dias alternados.

Modo de administração

Kineret é administrado por injeção subcutânea.

Kineret é fornecido pronto para uso em uma seringa preenchida graduada. A seringa preenchida graduada permite doses entre 20 e 100 mg. Como a dose mínima é de 20 mg, a seringa não é adequada para pacientes pediátricos com peso corporal inferior a 10 kg. A seringa preenchida não deve ser agitada. As instruções de uso e manuseio são fornecidas abaixo.

Recomenda-se alternar o local da injeção para evitar desconforto. O resfriamento do local da injeção, o

aquecimento do líquido injetável à temperatura ambiente, o uso de compressas frias (antes e depois da injeção) e o uso de glicocorticoides e anti-histamínicos tópicos após a injeção podem aliviar os sinais e sintomas de reações no local da injeção.

Precauções especiais para descarte e outro manuseio

Kineret é uma solução estéril. Para uso único.

Não agite. Deixe a seringa preenchida atingir a temperatura ambiente antes de injetar.

Antes da administração, inspecione visualmente a solução quanto à presença de partículas e descoloração. Somente soluções límpidas, incolores a brancas, que podem conter algumas partículas amorfas translúcidas a brancas relacionadas ao produto, devem ser injetadas.

A presença dessas partículas não afeta a qualidade do produto.

A seringa preenchida é para uso único. Descarte qualquer medicamento não utilizado.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduo deve ser descartado de acordo com as regulamentações locais.

Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

Em estudos controlados por placebo em pacientes com AR, as reações adversas mais frequentemente relatadas com Kineret foram reações no local da injeção (RISs), que foram leves a moderadas na maioria dos pacientes. O motivo mais comum para a retirada do estudo em pacientes com AR tratados com Kineret foi a reação no local da injeção. A incidência de reações adversas graves em estudos de AR com a dose recomendada de Kineret (100 mg/dia) foi comparável à do placebo (7,1% em comparação com 6,5% no grupo placebo). A incidência de infecção grave foi maior em pacientes tratados com Kineret em comparação com pacientes que receberam placebo (1,8% vs. 0,7%). A diminuição dos neutrófilos ocorreu com mais frequência em pacientes que receberam Kineret em comparação com placebo.

Os dados sobre reações adversas em pacientes com CAPS baseiam-se em um estudo aberto com 43 pacientes com NOMID/CINCA tratados com Kineret por até 5 anos, com uma exposição total ao Kineret de 159,8 pacientes-ano. Durante o estudo de 5 anos, 14 pacientes (32,6%) relataram 24 eventos graves. Onze eventos graves em 4 (9,3%) pacientes foram considerados relacionados ao Kineret. Nenhum paciente abandonou o tratamento com Kineret devido a reações adversas.

Os dados sobre eventos adversos em pacientes com doença de Still baseiam-se em um estudo parcialmente aberto e parcialmente cego, controlado por placebo, com 15 pacientes com AIJS, tratados por até 1,5 ano, e em um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, com 11 pacientes adultos e pediátricos com doença de Still (6 Kineret e 5 placebo), tratados por 12 semanas e acompanhados por mais 4 semanas. Além disso, um estudo de segurança de longo prazo não intervencionista com 306 pacientes pediátricos com doença de Still, relatos de eventos adversos pós-comercialização e estudos publicados constituem dados de apoio.

Dados de eventos adversos em pacientes com FFM são baseados em relatórios de eventos adversos pós-comercialização e estudos publicados.

Não há indicações, nem nestes estudos nem em relatos de reações adversas pós-comercialização, de que o perfil geral de segurança em pacientes com CAPS, FFM ou doença de Still seja diferente daquele em pacientes com AR, com exceção da observação pós-comercialização de uma maior frequência de eventos hepáticos relatados em pacientes com doença de Still. A tabela de reações adversas abaixo, portanto, aplica-

se ao tratamento com Kineret para AR, CAPS, FFM e doença de Still. Durante o tratamento de longo prazo para AR, CAPS e doença de Still, o perfil de segurança permanece inalterado ao longo do tempo.

Lista tabulada de reações adversas

As reações adversas são listadas de acordo com a classe de sistema de órgãos MedDRA e a categoria de frequência. As categorias de frequência são definidas usando a seguinte convenção: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito rara ($< 1/10.000$); desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade.

Sistema de órgãos MedDRA	Frequência	Reação adversa
Infecções e infestações	Comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Infecções graves
Distúrbios do sangue e do sistema linfático	Comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Neutropenia Trombocitopenia
Distúrbios do sistema imunológico	Incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Reações alérgicas, incluindo reações anafiláticas, angioedema, urticária e prurido
Distúrbios do sistema nervoso	Muito comum ($\geq 1/10$)	Dor de cabeça
Distúrbios hepatobiliares	Incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Enzima hepática aumentada
	Desconhecido (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis)	Hepatite não infecciosa
Distúrbios gerais e condições no local de administração	Muito comum ($\geq 1/10$)	Reação no local da injeção
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo	Incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	erupção cutânea
	Desconhecido (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis)	Depósitos amiloides no local da injeção Reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS)
Investigações	Muito comum ($\geq 1/10$)	Aumento do colesterol no sangue

Infecções graves

A incidência de infecções graves em estudos de AR conduzidos com a dose recomendada (100 mg/dia) foi de 1,8% em pacientes tratados com Kineret e 0,7% em pacientes tratados com placebo. Em observações de até 3 anos, a taxa de infecções graves permaneceu estável ao longo do tempo. As infecções observadas consistiram principalmente de eventos bacterianos, como celulite, pneumonia e infecções ósseas e articulares. A maioria dos pacientes continuou com o medicamento do estudo após a resolução da infecção.

Em um estudo com 43 pacientes com CAPS acompanhados por até 5 anos, a frequência de infecções graves foi de 0,1/ano, sendo as mais comuns pneumonia e gastroenterite. O Kineret foi interrompido temporariamente em um paciente; todos os outros pacientes continuaram o tratamento com Kineret durante as infecções.

Em um estudo com 15 pacientes com AIJS acompanhados por até 1,5 anos, um paciente desenvolveu hepatite grave em conexão com uma infecção por citomegalovírus. Em um estudo com 11 pacientes com doença de Still (AIJS e DSA) randomizados para Kineret (6 pacientes) ou Placebo (5 pacientes) e acompanhados por 16 semanas, nenhuma infecção grave foi relatada. Em um estudo de segurança de longo prazo não intervencionista de Kineret em 306 pacientes pediátricos com doença de Still acompanhados por até mais de 9 anos (a duração média de um curso de tratamento com Kineret foi de 17,0 (desvio padrão

21,1) meses e a duração mediana foi de 8,9 meses), infecções graves foram relatadas em 13 pacientes. Não há indicações de relatos de eventos adversos pós-comercialização e estudos publicados de que os tipos e a gravidade das infecções em pacientes com FFM diferem daqueles em pacientes com AR, CAPS ou doença de Still.

Em estudos clínicos e durante o uso pós-comercialização, foram observados casos raros de infecções oportunistas, incluindo patógenos fúngicos, micobacterianos, bacterianos e virais. Infecções foram observadas em todos os sistemas orgânicos e relatadas em pacientes que receberam Kineret isoladamente ou em combinação com agentes imunossupressores.

Neutropenia

Em estudos de AR com Kineret controlados por placebo, o tratamento foi associado a pequenas reduções nos valores médios da contagem total de leucócitos e da contagem absoluta de neutrófilos (CAN). Neutropenia (CAN $< 1,5 \times 10^9/l$) foi relatada em 2,4% dos pacientes que receberam Kineret, em comparação com 0,4% dos pacientes que receberam placebo. Nenhum desses pacientes apresentou infecções graves associadas à neutropenia.

Em um estudo com 43 pacientes com CAPS acompanhados por até 5 anos, foi relatada neutropenia em 2 pacientes. Ambos os episódios de neutropenia foram resolvidos ao longo do tempo com a continuação do tratamento com Kineret.

Em um estudo com 15 pacientes com AIJS acompanhados por até 1,5 ano, foi relatado um evento de neutropenia transitória. Em um estudo com 11 pacientes com doença de Still (AIJS e DSA) randomizados para Kineret (6 pacientes) ou Placebo (5 pacientes) e acompanhados por 16 semanas, não foi relatada neutropenia. Em um estudo de segurança de longo prazo não intervencionista em 306 pacientes pediátricos com doença de Still acompanhados por até mais de 9 anos (a duração média do tratamento com Kineret foi de 17,0 meses (desvio padrão de 21,1) e a duração mediana foi de 8,9 meses), foram relatados 5 eventos de neutropenia, incluindo 1 evento de neutropenia febril.

Trombocitopenia

Em estudos clínicos com pacientes com AR, trombocitopenia foi relatada em 1,9% dos pacientes tratados, em comparação com 0,3% no grupo placebo. As trombocitopenias foram leves, ou seja, a contagem de plaquetas foi $> 75 \times 10^9/l$. Trombocitopenia leve também foi observada em pacientes com CAPS.

Durante o uso pós-comercialização de Kineret, foi relatada trombocitopenia, incluindo relatos de casos ocasionais indicando trombocitopenia grave (ou seja, contagens de plaquetas $< 10 \times 10^9/l$).

Reações alérgicas

Reações alérgicas, incluindo reações anafiláticas, angioedema, urticária, erupção cutânea e prurido, foram relatadas raramente com Kineret. A maioria dessas reações foram erupções cutâneas maculopapulares ou urticariformes.

Em um estudo com 43 pacientes com CAPS acompanhados por até 5 anos, nenhum evento alérgico foi grave e nenhum evento exigiu a descontinuação do tratamento com Kineret.

Em um estudo com 15 pacientes com AIJS acompanhados por até 1,5 ano, nenhum evento alérgico foi grave e nenhum deles exigiu a descontinuação do Kineret. Em um estudo com 11 pacientes com doença de Still (AIJS e DSA) randomizados para Kineret (6 pacientes) ou placebo (5 pacientes) e acompanhados por 16 semanas, nenhuma reação alérgica foi relatada.

Em um estudo com 12 pacientes com FMF tratados por 4 meses com Kineret em um estudo controlado randomizado publicado, nenhum evento alérgico foi relatado como grave e nenhum evento exigiu a descontinuação do Kineret.

Imunogenicidade

Em estudos clínicos em AR, até 3% dos pacientes adultos apresentaram sorologia positiva para anticorpos neutralizantes anti-anacinra pelo menos uma vez durante o estudo. A ocorrência de anticorpos foi tipicamente transitória e não foi associada a reações adversas clínicas ou eficácia reduzida. Além disso, em um estudo clínico, 6% de 86 pacientes pediátricos com AIJ, dos quais nenhum dos 15 pacientes com subtipo AIJS, apresentaram sorologia positiva para anticorpos neutralizantes anti-anacinra pelo menos uma vez durante o estudo. Em um estudo clínico com 6 pacientes randomizados para anacinra por 12 semanas para doença de Still (AIJS e DSA), todos os pacientes desenvolveram ADAs, mas nenhum dos pacientes apresentou sorologia positiva para anticorpos neutralizantes anti-anacinra.

A maioria dos pacientes com CAPS no Estudo 03-AR-0298 desenvolveu anticorpos antidrogas para anacinra. Isso não foi associado a quaisquer efeitos clinicamente significativos na farmacocinética, eficácia ou segurança.

Eventos Hepáticos

Em estudos clínicos, foram observadas elevações transitórias das enzimas hepáticas. Essas elevações não foram associadas a sinais ou sintomas de dano hepatocelular, exceto em um paciente com AIJS que desenvolveu hepatite grave em conexão com uma infecção por citomegalovírus.

Durante o uso pós-comercialização, foram recebidos relatos de casos isolados indicando hepatite não infecciosa. Eventos hepáticos durante o uso pós-comercialização foram relatados principalmente em pacientes tratados para doença de Still e em pacientes com fatores predisponentes, como histórico de elevações das transaminases antes do início do tratamento com Kineret.

Reações no local da injeção

As RLI geralmente aparecem dentro de 2 semanas de terapia e desaparecem dentro de 4 a 6 semanas. O desenvolvimento de RLI em pacientes que não as apresentaram anteriormente foi incomum após o primeiro mês de terapia.

Em pacientes com AR, as reações adversas relacionadas ao tratamento mais comuns e consistentemente relatadas associadas ao Kineret foram RLI. A maioria (95%) das RLI foi relatada como leve a moderada. Estas foram tipicamente caracterizadas por um ou mais dos seguintes sintomas: eritema, equimoses, inflamação e dor. Na dose de 100 mg/dia, 71% dos pacientes com AR desenvolveram RLI, em comparação com 28% dos pacientes tratados com placebo.

Em um estudo com 43 pacientes com CAPS acompanhados por até 5 anos, nenhum paciente interrompeu permanentemente ou temporariamente o tratamento com Kineret devido a reações no local da injeção.

Em um estudo com 15 pacientes com AIJS acompanhados por até 1,5 anos, as reações adversas mais comuns e consistentemente relatadas relacionadas ao tratamento associadas ao tratamento com Kineret foram RLI. Um em cada 15 pacientes interrompeu o tratamento devido a RLI. Em um estudo controlado por placebo com 11 pacientes com doença de Still (AIJS e DSA) randomizados para Kineret (6 pacientes) ou Placebo (5 pacientes) por 12 semanas, RLI ocorreram em ambos os grupos de tratamento, todos de gravidade leve. Nenhum paciente interrompeu o tratamento devido a RLI. Em um estudo de segurança de longo prazo não intervencionista em 306 pacientes pediátricos com doença de Still acompanhados por até mais de 9 anos (a duração média de um curso de tratamento com Kineret foi de 17,0 (desvio padrão 21,1) meses e a duração mediana foi de 8,9 meses), RLI de intensidade moderada ou grave tiveram uma taxa de incidência de 1,6 por 100 pacientes-ano.

Em pacientes com FFM, os tipos e frequências de RLI são semelhantes aos observados na AR e na AIJS. Descontinuações devido a RLI também ocorreram em pacientes com FFM.

Depósitos amiloides no local da injeção

Durante o uso pós-comercialização, foram relatados casos isolados de depósitos amiloides no local da injeção em pacientes com NOMID/CINCA que receberam altas doses de Kineret injetadas por via subcutânea na mesma área da pele por longos períodos. Portanto, recomenda-se a rotação dos locais de injeção.

Reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS)

Ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES.

Aumento do colesterol no sangue

Em estudos clínicos de AR, 775 pacientes tratados com doses diárias de Kineret de 30 mg, 75 mg, 150 mg, 1 mg/kg ou 2 mg/kg, observaram um aumento de 2,4% a 5,3% nos níveis de colesterol total duas semanas após o início do tratamento com Kineret, sem relação dose-resposta. Um padrão semelhante foi observado após 24 semanas de tratamento com Kineret. O tratamento com placebo (n=213) resultou em uma redução de aproximadamente 2,2% nos níveis de colesterol total na semana 2 e 2,3% na semana 24. Não há dados disponíveis sobre o colesterol LDL ou HDL.

População pediátrica

Kineret foi estudado em 36 pacientes com CAPS, 21 pacientes com AIJS e 71 pacientes com outras formas de AIJS, com idades entre 8 meses e <18 anos, por até 5 anos. Com exceção de infecções e sintomas relacionados, que foram relatados com mais frequência em pacientes com menos de 2 anos de idade, o perfil de segurança foi semelhante em todas as faixas etárias pediátricas. Além disso, 306 pacientes pediátricos com doença de Still foram acompanhados por até mais de 9 anos em um estudo de segurança de longo prazo não intervencionista. O perfil de segurança em pacientes pediátricos foi semelhante ao observado em populações adultas e não foram observadas 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, pois permite o monitoramento contínuo da relação benefício/risco do medicamento.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Não foram observadas toxicidades limitantes de dose durante os estudos clínicos.

Em estudos de sepse, 1.015 pacientes receberam Kineret em doses de até 2 mg/kg/hora intravenosas (~35 vezes a dose recomendada para AR) durante um período de tratamento de 72 horas. O perfil de eventos adversos desses estudos não mostra diferença geral em relação ao observado nos estudos de artrite reumatoide.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.3900.0012

Produzido por:

Hospira Zagreb d.o.o

Prudnicka Cesta 60

10291, Prigorje Brdovecko,

ZAGREB – CROÁCIA

Importado e registrado por:

Pint Pharma Produtos Médico-Hospitalares e Farmacêuticos Ltda

Rua Nelson Pontes, 125, Bloco 03, Jardim Margarida CEP 06739-024

Vargem Grande Paulista - SP

CNPJ nº 21.896.000/0001-91

SAC 0800 306 0686

sac.brasil@pint-pharma.com

Venda Sob Prescrição



KNT_BR01_EMA_MAR_2025

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações Relacionadas
-	-	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	15/10/2025	1379509/25-1	12336 - PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto NOVO - OUTROS BIOMEDICAMENTOS	27/07/2026	Submissão inicial dos textos de bula	VP/VPS	100 MG/0,67 ML SOL INJ SC CT 7 SER PREENC VD TRANS X 0,67 ML