

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Kineret 100 mg solução injetável em seringa pré-cheia.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada seringa pré-cheia contém 100 mg de anacinra* por 0,67 ml (150 mg/ml).

* Antagonista do recetor humano da interleucina-1 (r-metHuIL-1ra) produzido em células de *Escherichia coli* por tecnologia de ADN recombinante.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável (injetável).

Solução injetável límpida, incolor a esbranquiçada, que pode conter algumas partículas amorfas de medicamento, translúcidas a esbranquiçadas.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

O Kineret está indicado em adultos no tratamento dos sinais e sintomas da artrite reumatoide (AR) em combinação com metotrexato, com uma resposta inadequada ao metotrexato administrado isoladamente.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Kineret deve ser iniciado e supervisionado por médicos especialistas com experiência no diagnóstico e tratamento da artrite reumatoide.

Posologia

A dose recomendada de Kineret é de 100 mg administrados, uma vez por dia, através de uma injeção subcutânea. A dose deverá ser administrada aproximadamente à mesma hora todos os dias.

População idosa (≥ 65 anos)

Não é necessário ajustar a dose. A posologia e a administração são iguais às indicadas para adultos dos 18 aos 64 anos de idade.

População pediátrica (< 18 anos)

A eficácia de Kineret em crianças com AR (ARJ) com 0 a 18 anos de idade não foi estabelecida.

Afeção Hepática

Não é necessário ajustar a dose para doentes com afeção hepática moderada (Classe B de Child-Pugh). O Kineret deve ser usado com precaução em doentes com afeção hepática grave.

Compromisso renal

Kineret não pode ser utilizado em doentes com insuficiência renal grave ($CL_{cr} < 30$ ml/minuto) (ver secção 4.3). Não é necessário ajustar a dose em doentes com insuficiência renal ligeira (CL_{cr} 50 a 80 ml/minuto). Na ausência de dados adequados, o Kineret deve ser utilizado com precaução em doentes com insuficiência renal moderada (CL_{cr} 30 a 50 ml/minuto).

Modo de administração

O Kineret é administrado por injeção subcutânea.

O Kineret é fornecido numa seringa pré-cheia pronto a ser utilizado. A seringa pré-cheia não deve ser agitada. Para instruções acerca da utilização e manuseamento, ver secção 6.6.

É recomendado alternar o local de injeção para evitar desconforto no local de injeção. O arrefecimento do local da injeção, o aquecimento do líquido da injeção, a utilização de sacos de gelo (antes e após a injeção) e a utilização de corticosteroides tópicos e anti-histamínicos após a injeção podem aliviar os sinais e sintomas de reações no local da injeção.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa, ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1 ou a proteínas derivadas da *E. coli*.

O Kineret não pode ser utilizado em doentes com insuficiência renal grave ($CL_{cr} < 30$ ml/minuto) (ver secção 4.2).

O tratamento com Kineret não pode ser iniciado em doentes com neutropenia ($CAN < 1,5 \times 10^9/l$) (ver secção 4.4).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Reações alérgicas

Reações alérgicas, incluindo reações anafiláticas e angioedema, foram notificadas com pouca frequência. A maioria destas reações foram erupções maculopapulares ou urticária. No caso de ocorrer uma reação alérgica grave, deve suspender-se a administração de Kineret e iniciar-se o tratamento adequado.

Acontecimentos Hepáticos

Em estudos clínicos em doentes com AR e CAPS, verificaram-se com pouca frequência elevações transitórias das enzimas hepáticas. Estas elevações não foram associadas a sinais ou sintomas de lesão hepatocelular. Durante a utilização pós-comercialização, foram recebidas notificações de casos isolados indicativos de hepatite não infecciosa. Os acontecimentos hepáticos durante a utilização pós-comercialização foram notificados principalmente em doentes com fatores predisponentes, por exemplo histórico de elevações de transaminases antes do início do tratamento com Kineret. A eficácia e segurança de Kineret em doentes com $AST/ALT \geq 1,5$ x limite superior do normal não foram avaliadas.

Infeções graves

O Kineret foi associado a um aumento da incidência de infeções graves (1,8%) vs placebo (0,7%). Num pequeno número de doentes com asma, a incidência de infeção grave foi superior nos doentes tratados com Kineret (4,5%), comparativamente aos doentes tratados com placebo (0%), estas infeções foram principalmente relacionadas com o trato respiratório. Não foram avaliadas a segurança e eficácia de Kineret em doentes com infeções crónicas.

Não se deve iniciar o tratamento com Kineret em doentes com infeções ativas. Deve suspender-se o tratamento com Kineret se se desenvolver uma infeção grave.

Os médicos devem ter uma precaução adicional quando administram Kineret a doentes com um historial médico de infeções recorrentes ou com condições adjacentes que os predisponham a sofrer infeções.

A segurança de Kineret em indivíduos com tuberculose latente é desconhecida. Existem notificações de tuberculose em doentes que receberam vários regimes de tratamento biológico anti-inflamatório. Os

doentes devem ser rastreados para a tuberculose latente antes de iniciarem o Kineret. Devem também ter-se em consideração as normas orientadoras médicas disponíveis.

Outras terapêuticas antirreumáticas foram associadas à reativação da hepatite B. Portanto, o rastreio da hepatite viral deve ser realizado de acordo com as normas orientadoras publicadas também antes do início da terapêutica com Kineret.

Neutropenia

O Kineret foi frequentemente associado com neutropenia ($CAN < 1,5 \times 10^9/l$) em estudos controlados por placebo na AR. Para mais informações sobre neutropenia, ver secção 4.8.

O tratamento com Kineret não deve ser iniciado em doentes com neutropenia ($CAN < 1,5 \times 10^9/l$). Recomenda-se que se faça a avaliação da contagem de neutrófilos antes de se iniciar o tratamento com Kineret, mensalmente durante os primeiros 6 meses de tratamento e depois trimestralmente. Nos doentes que ficam neutropénicos ($CAN < 1,5 \times 10^9/l$) a CAN deve ser cuidadosamente monitorizada e o tratamento com Kineret deve ser suspenso. A segurança e a eficácia de Kineret em doentes com neutropenia não foram avaliadas.

Imunossupressão

Não foi estudado o impacto do tratamento com Kineret na doença oncológica pré-existente. Por esta razão, não se recomenda a utilização de Kineret em doentes com doença oncológica pré-existente.

Vacinação

Num ensaio clínico controlado com placebo ($n = 126$), não foi detetada diferença na resposta de anticorpos anti-tétano entre os grupos de tratamento com Kineret e placebo, quando a vacina toxoide tetânica/diftérica foi administrada concomitantemente com Kineret. Em doentes a receber Kineret, não existem dados disponíveis sobre os efeitos da vacinação com outros antigénios inativos.

Não existem dados disponíveis, quer nos efeitos da vacinação com vacinas vivas, quer na transmissão secundária de infeção por estas vacinas, em doentes a receber Kineret. Por este motivo, as vacinas vivas não devem ser administradas concomitantemente com Kineret.

População idosa (≥ 65 anos de idade)

Os ensaios clínicos incluíram 752 doentes com idade \geq a 65 anos, incluindo 163 doentes com idade \geq a 75 anos. Não se observaram diferenças globais em termos de segurança e eficácia entre estes doentes e os doentes mais jovens. Por haver uma elevada incidência de infeções na população idosa, em geral, deve ter-se precaução ao tratar os doentes idosos.

Tratamento concomitante com Kineret e antagonistas do TNF

A administração concomitante de Kineret e etanercept foi associada a um aumento do risco de infeções graves e de neutropenia, quando comparado com o tratamento só com etanercept. Esta associação de tratamentos não demonstrou um aumento do benefício clínico.

A administração concomitante de Kineret e etanercept ou outros antagonistas do TNF não é recomendada (ver secção 4.5).

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram formalmente estudadas as interações entre o Kineret e outros fármacos. Nos ensaios clínicos desenvolvidos não foram observadas interações medicamentosas entre o Kineret e outros fármacos [incluindo medicamentos anti-inflamatórios não esteroides, corticosteroides e medicamentos antirreumáticos modificadores da doença (MARMD)].

Tratamento concomitante com Kineret e antagonistas do TNF

Foi observado num ensaio clínico com doentes a receber metotrexato, que a adição de Kineret e etanercept resultou numa taxa mais elevada de infeções graves (7%) e neutropenia, quando comparado com doentes tratados em monoterapia com etanercept e igualmente superior ao observado em ensaios clínicos anteriores onde apenas se utilizou Kineret. O tratamento concomitante de Kineret e etanercept não demonstrou um aumento do benefício clínico.

Não é recomendada a administração concomitante de Kineret com etanercept ou outro antagonista do TNF (ver secção 4.4).

Substratos do citocromo P450

A formação de enzimas CYP450 é suprimida pelo aumento dos níveis de citocinas (por exemplo, IL-1) durante a inflamação crónica. Assim, poderá presumir-se que, para um antagonista do recetor da IL-1, tal como o anacinra, a formação de enzimas CYP450 poderá ser normalizada durante o tratamento. Isto seria clinicamente relevante para substratos do CYP450 com um índice terapêutico estreito (por exemplo, varfarina e fenitoína). Após o início ou o fim do tratamento com Kineret em doentes a receber estes tipos de medicamentos, poderá ser relevante considerar a monitorização terapêutica do efeito ou concentração destes produtos, podendo ser necessário ajustar a dose individual do medicamento.

Para informações acerca da vacinação, ver secção 4.4.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Os dados que existem sobre a utilização de anacinra em mulheres grávidas são limitados. No entanto, foram efetuados estudos de reprodução em ratos e coelhos, com doses de Kineret até 100 vezes superiores à dose humana de AR, que não revelaram evidências de danos à fertilidade ou ao feto.

Kineret não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos.

Desconhece-se se anacinra/metabolitos são excretados no leite humano. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com Kineret.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não relevante.

4.8 Efeitos indesejáveis

Em estudos controlados com placebo em doentes com AR, as reações adversas mais frequentemente notificadas com Kineret foram reações no local de injeção (RLI), que foram de natureza ligeira a moderada na maioria dos doentes. A razão mais frequente de desistência do estudo nos doentes tratados com Kineret foi a reação no local de injeção. A incidência de indivíduos com reações adversas graves com a dose recomendada de Kineret (100 mg/dia) foi comparável ao placebo (7,1% comparado com 6,5% no grupo do placebo). A incidência de infeção grave foi superior nos doentes tratados com Kineret, em comparação com os doentes a receber placebo (1,8% vs 0,7%). As diminuições de neutrófilos ocorreram mais frequentemente em doentes a receber Kineret, em comparação com o placebo.

As reações adversas estão listadas segundo a classe de sistemas de órgãos MedDRA e categoria de frequência. As categorias de frequência são definidas segundo a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muito raras ($< 1/10.000$); desconhecida (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada agrupamento de frequência as reações adversas são apresentadas por ordem descendente de gravidade.

Sistemas de Órgãos MedDRA	Frequência	Efeito Indesejável
Infeções e infestações	Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Infeções graves
Doenças do sangue e do sistema linfático	Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Neutropenia Trombocitopenia
Doenças do sistema imunitário	Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Reações alérgicas, incluindo reações anafiláticas, angioedema, urticária e prurido
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes ($\geq 1/10$)	Cefaleia
Sistema hepatobiliar	Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Enzima hepática aumentada
	Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)	Hepatite não infecciosa
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneas	Muito frequentes ($\geq 1/10$)	Reação no local de injeção
	Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Erupção cutânea
Exames complementares de diagnóstico	Muito frequentes ($\geq 1/10$)	Colesterolemia aumentada

Infeções graves

A incidência de infeções graves em estudos de AR conduzidos com a dose recomendada (100 mg/dia) foi de 1,8% em doentes tratados com Kineret e de 0,7% em doentes tratados com placebo. Em observações até 3 anos, a taxa de infeção grave manteve-se estável ao longo do tempo. As infeções observadas consistiram principalmente em episódios bacterianos como a celulite, pneumonia e infeções ósseas e das articulações. A maioria dos doentes continuou a utilizar o medicamento em estudo após resolução da infeção.

Não se registaram mortes devidas a infeções graves nos estudos de AR.

Em ensaios clínicos e na experiência pós-comercialização, foram raramente observados casos de infeções oportunistas, originadas por agentes patogénicos de origem fúngica, micobacteriana, bacteriana e viral. As infeções foram observadas em todos os sistemas de órgãos e foram notificadas em doentes a receberem Kineret isoladamente ou em combinação com agentes imunossupressores.

Neutropenia

Em estudos com Kineret controlados por placebo, o tratamento foi associado a pequenas reduções nos valores médios da contagem total de leucócitos e contagem absoluta de neutrófilos (CAN). A neutropenia (CAN $< 1,5 \times 10^9/l$) foi notificada em 2,4% dos doentes a receber Kineret, em comparação com 0,4% dos doentes com placebo. Nenhum destes doentes teve infeções graves associadas a neutropenia.

Trombocitopenia

Em estudos clínicos em doentes com AR, foi notificada trombocitopenia em 1,9% dos doentes tratados em comparação com 0,3% no grupo do placebo. As trombocitopenias foram ligeiras, ou seja, as contagens de plaquetas foram $> 75 \times 10^9/l$. Também se observou trombocitopenia ligeira em doentes com CAPS.

Durante a utilização pós-comercialização de Kineret, foi notificada trombocitopenia, incluindo a notificação de casos ocasionais indicando trombocitopenia grave (ou seja, contagens de plaquetas $< 10 \times 10^9/l$).

Doenças oncológicas

Os doentes com AR podem ter um risco superior (em média 2-3 vezes) de desenvolverem linfoma. Em ensaios clínicos, apesar dos doentes tratados com Kineret terem tido uma incidência superior de

linfoma do que a taxa esperada na população em geral, esta taxa é consistente com as geralmente notificadas para doentes com AR.

Em ensaios clínicos, a taxa de incidência de doenças oncológicas foi a mesma nos doentes tratados com Kineret e nos doentes tratados com placebo e não diferiu da taxa observada na população geral. Além disso, a incidência total de doenças oncológicas não aumentou nos doentes, durante os 3 anos após exposição ao Kineret.

Reações alérgicas

Foram notificadas com pouca frequência reações alérgicas, incluindo reações anafiláticas, angioedema, urticária, erupção cutânea e prurido com Kineret. A maioria destas reações foram erupções maculopapulares ou urticária.

Imunogenicidade

Em ensaios clínicos, até 3% dos doentes adultos tiveram serologia positiva, pelo menos uma vez durante o estudo, para anticorpos neutralizantes dos efeitos biológicos de anacinra. A presença de anticorpos foi, em geral, transitória e não foi associada a reações clínicas adversas ou diminuição da eficácia. Adicionalmente, 6% dos doentes pediátricos tiveram serologia positiva, pelo menos uma vez durante o estudo, para anticorpos neutralizantes dos efeitos biológicos do anacinra.

Acontecimentos Hepáticos

Em estudos clínicos em doentes com AR, verificaram-se com pouca frequência elevações transitórias das enzimas hepáticas. Estas elevações não foram associadas a sinais ou sintomas de lesão hepatocelular. Durante a utilização pós-comercialização foram recebidas notificações de casos isolados indicativos da ocorrência de hepatite não infecciosa. Os acontecimentos hepáticos durante a utilização pós-comercialização foram notificados principalmente em doentes com fatores predisponentes, por exemplo, histórico de elevações de transaminases antes do início do tratamento com Kineret.

Reações no local de injeção (RLI)

As reações adversas relacionadas com o tratamento, mais consistentes e mais frequentemente notificadas, associadas ao Kineret, foram as RLI. A maioria (95%) das RLI foi notificada como sendo de natureza ligeira a moderada. Estas foram tipicamente caracterizadas por 1 ou mais dos seguintes sintomas: eritema, equimose, inflamação e dor. Com uma dose de 100 mg/dia, 71% dos doentes desenvolveram uma RLI, em comparação com 28% dos doentes tratados com placebo. As RLI ocorrem normalmente decorridas 2 semanas de terapêutica e desaparecem no prazo de 4-6 semanas. O desenvolvimento de RLI em doentes que não tinham experimentado RLI no primeiro mês de terapia foi pouco frequente.

Colesterolemia aumentada

Em estudos clínicos de AR, 775 doentes tratados com doses diárias de Kineret de 30 mg, 75 mg, 150 mg, 1 mg/kg ou 2 mg/kg, houve um aumento de 2,4% para 5,3% nos níveis de colesterol total 2 semanas após o início do tratamento com Kineret, sem uma relação resposta-dose. Observou-se um padrão idêntico após 24 semanas de tratamento com Kineret. O tratamento com placebo (n=213) resultou numa diminuição de aproximadamente 2,2% nos níveis de colesterol total na semana 2 e 2,3% na semana 24. Não estão disponíveis dados sobre o colesterol LDL ou HDL.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Não foram observadas toxicidades limitantes da dose durante os ensaios clínicos em doentes com AR.

Em estudos na sepsis, 1015 doentes receberam Kineret com doses até 2 mg/kg/hora i.v. (~35 vezes a dose recomendada em AR) durante um período de tratamento de 72 horas. O perfil de acontecimentos adversos nestes estudos não demonstrou nenhuma diferença quando comparado com o que se observou nos estudos com artrite reumatoide.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Imunomoduladores, inibidores de interleucina, código ATC: L04AC03

Anacinra neutraliza a atividade biológica da interleucina-1 α (IL-1 α) e da interleucina-1 β (IL-1 β) inibindo por competição a sua ligação ao recetor tipo I da interleucina-1 (IL-1RI). A interleucina-1 (IL-1) é uma citocina pro-inflamatória fundamental na mediação de muitas respostas celulares, incluindo aquelas que são importantes na inflamação sinovial.

A IL-1 encontra-se no plasma e no fluido sinovial de doentes com artrite reumatoide, tendo sido notificada uma relação entre as concentrações de IL-1 no plasma e a atividade da doença. Anacinra inibe respostas induzidas pela IL-1 *in vitro*, incluindo a indução do óxido nítrico e de prostaglandina E₂ e/ou a produção colagenase pelas células sinoviais, fibroblastos e condrócitos.

Eficácia e segurança clínicas

A segurança e eficácia de anacinra em combinação com o metotrexato foram demonstradas em 1790 doentes com AR com idade \geq 18 anos e com diferentes graus de gravidade da doença.

Uma resposta clínica ao anacinra surge geralmente nas 2 semanas após o início do tratamento e mantém-se com a administração continuada de anacinra. A resposta clínica máxima foi geralmente observada nas primeiras 12 semanas, após iniciar o tratamento.

O tratamento combinado de anacinra e metotrexato demonstra uma redução estatística e clinicamente significativa da gravidade dos sinais e sintomas da artrite reumatoide em doentes que tiveram uma resposta inadequada ao metotrexato (38% vs. 22% com resposta utilizando como critério o ACR₂₀). Observam-se melhorias significativas da dor, número de articulações dolorosas, função física (pontuação HAQ), reagentes da fase aguda e em termos de avaliação global pelo doente e pelo médico.

Foram efetuados exames com raios X num estudo clínico com anacinra. Estes estudos revelaram um efeito protetor sobre a cartilagem da articulação.

Segurança em doentes pediátricos com AR (ARJ)

Kineret foi estudado num único ensaio multicêntrico, aleatorizado, com ocultação, em 86 doentes com Artrite Reumatoide Juvenil com evolução poliarticular (ARJ; 2-17 anos de idade) que receberam diariamente uma dose de 1 mg/kg por via subcutânea, até uma dose máxima de 100 mg. Os 50 doentes que obtiveram uma resposta clínica após uma fase inicial de 12 semanas em aberto foram aleatorizados para Kineret (25 doentes) ou placebo (25 doentes), administrados diariamente durante mais 16 semanas. Um subgrupo destes doentes continuou o tratamento, em aberto, com Kineret até 1 ano num estudo de extensão do acompanhamento. Nestes estudos, observou-se um perfil de acontecimentos adversos semelhante ao observado nos doentes adultos com AR. Estes dados do estudo são insuficientes para demonstrar a eficácia e, portanto, Kineret não é recomendado para utilização pediátrica na Artrite Reumatoide Juvenil.

Imunogenicidade

Ver secção 4.8.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A biodisponibilidade absoluta de anacinra após uma injeção subcutânea de 70 mg, em bolus, em indivíduos saudáveis (n = 11) é de 95%. O processo de absorção é o fator limitante da taxa no que respeita à eliminação de anacinra do plasma, após a injeção subcutânea. Em indivíduos com AR, as concentrações plasmáticas máximas de anacinra ocorreram 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 qualquer fase de distribuição discernível e a semivida de eliminação variou entre 4 a 6 horas. Em doentes com AR, não se observou uma acumulação inesperada de anacinra após doses subcutâneas diárias durante até 24 semanas. As estimativas médias (DP) de depuração (CL/F) e o volume de distribuição (Vd/F) obtidos pela análise de dados da população de dois estudos farmacocinéticos em 35 doentes com AR foram 105(27) ml/min e 18,5(11) L, respetivamente. Os dados humanos e de animais demonstraram que o rim é o principal órgão responsável pela eliminação do anacinra. A depuração do anacinra em doentes com AR aumentou com o aumento da depuração da creatinina.

A influência de covariáveis demográficas sobre a farmacocinética de anacinra foi estudada utilizando a análise farmacocinética da população envolvendo 341 doentes a receber injeções subcutâneas de anacinra, diariamente, em doses de 30, 75 e 150 mg durante 24 semanas. A depuração esperada para anacinra aumentou com o aumento da depuração da creatinina e peso corporal. A análise farmacocinética da população demonstrou que o valor da depuração plasmática média após administração subcutânea em bolus foi, aproximadamente, 14% mais elevada nos homens do que nas mulheres e, aproximadamente, 10% mais elevada nos indivíduos com < de 65 anos de idade do que nos indivíduos com idade ≥ a 65 anos. Contudo, após ter sido feito um ajuste devido à depuração da creatinina e peso corporal, o género e a idade não constituíram fatores significativos para a depuração plasmática média. Não é necessário ajustar a dose com base na idade ou género.

Afeção hepática

Realizou-se um estudo que incluiu 12 doentes com disfunção hepática (Classe B de Child-Pugh) que receberam uma dose única intravenosa de 1 mg/kg. Os parâmetros farmacocinéticos não foram substancialmente diferentes dos de voluntários saudáveis, com exceção de uma diminuição da depuração de cerca de 30% em comparação com dados de um estudo com voluntários saudáveis. Observou-se uma diminuição correspondente na depuração da creatinina na população com insuficiência hepática. Por conseguinte, a diminuição da depuração é provavelmente explicada por uma diminuição da função renal nesta população. Estes dados fundamentam que não é necessário ajuste de dose em doentes com insuficiência hepática de Classe B de Child-Pugh. Ver secção 4.2.

Compromisso renal

A depuração plasmática média de Kineret em indivíduos com insuficiência renal ligeira (depuração da creatinina 50-80 ml/min) e moderada (depuração da creatinina 30-49 ml/min) foi reduzida em 16% e 50%, respetivamente. Na insuficiência renal grave e doença renal terminal (depuração da creatinina < 30 ml/min), a depuração plasmática média diminuiu em 70% e 75%, respetivamente. Menos de 2,5% da dose administrada de Kineret foi eliminada por hemodiálise ou diálise peritoneal contínua ambulatoria. Estes dados fundamentam que não é necessário ajuste de dose em doentes com insuficiência renal moderada (CLcr 50 a 80 ml/minuto). Ver secção 4.2.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Ao serem administradas a ratos, doses de anacinra até 100 vezes a dose humana, não foram observados efeitos na fertilidade, desenvolvimento precoce, desenvolvimento do embrião/feto ou desenvolvimento peri e pós-natal. No coelho, não foram observados efeitos no desenvolvimento do embrião/feto com doses administradas até 100 vezes a dose humana.

Nos testes padrão estabelecidos para identificar anomalias do ADN, anacinra não induziu mutações genéticas em células bacterianas ou de mamífero. Anacinra também não aumentou a incidência de anomalias cromossómicas ou presença de micronúcleos nas células da medula óssea de ratinhos. Não foram efetuados estudos prolongados para avaliar o potencial carcinogénico de anacinra. Os dados obtidos de ratinhos com uma sobre expressão de IL-1ra e de ratinhos mutantes sem o gene para a IL-1ra não indicaram haver um aumento do risco de desenvolvimento de tumor.

Um estudo de interação toxicológico e tóxico cinético em ratos revelou não haver evidência de que o Kineret altere o perfil toxicológico e farmacocinético do metotrexato.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Ácido cítrico, anidro
Cloreto de sódio
Edetato dissódico di-hidratado
Polissorbato 80
Hidróxido de sódio
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 °C - 8 °C).

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Para efeitos de utilização em regime ambulatorio, o Kineret pode ser retirado do frigorífico e mantido a temperaturas não superiores a 25 °C por um período de 12 horas, sem exceder o prazo de validade. Após o final deste período, o produto não deve ser colocado de novo no frigorífico e deve ser eliminado.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Solução injetável de 0,67 ml em seringa pré-cheia (vidro tipo I) com um êmbolo da seringa (borracha de bromobutilo) e uma agulha de calibre 29. A seringa pré-cheia tem uma proteção exterior plástica rígida da agulha, fixa a uma proteção interior da agulha. Nenhum dos componentes da seringa ou agulha é feito em borracha natural de látex.

Apresentações de 1, 7 ou 28 (embalagem múltipla contendo 4 embalagens de 7 seringas pré-cheias) seringas pré-cheias.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

O Kineret é uma solução estéril sem conservantes. Destina-se a uma única administração.

Não agitar. Deixar a seringa pré-cheia atingir a temperatura ambiente antes de injetar.

Antes da administração, deve-se inspecionar visualmente a solução para verificar a existência de partículas e descoloração. Só se devem injetar soluções límpidas, incolores a esbranquiçadas, que podem conter algumas partículas amorfas de medicamento, translúcidas a esbranquiçadas.

A presença destas partículas não afeta a qualidade do medicamento.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
SE-112 76 Estocolmo
Suécia

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/02/203/001 – Embalagem 1 seringa
EU/1/02/203/002 – Embalagem 7 seringas
EU/1/02/203/003 – Embalagem 28 seringas

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 8 março 2002
Data da última renovação: 20 março 2007

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Kineret 100 mg/0,67 ml solução injetável em seringa pré-cheia.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada seringa graduada pré-cheia contém 100 mg de anacina* por 0,67 ml (150 mg/ml).

* Antagonista do recetor humano da interleucina-1 (r-metHuIL-1ra) produzido em células de *Escherichia coli* por tecnologia de ADN recombinante.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável (injetável).

Solução injetável límpida, incolor a esbranquiçada, que pode conter algumas partículas amorfas de medicamento, translúcidas a esbranquiçadas.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

O Kineret está indicado em adultos no tratamento dos sinais e sintomas da artrite reumatoide (AR), em combinação com metotrexato, com uma resposta inadequada ao metotrexato utilizado isoladamente.

Kineret está indicado em adultos, adolescentes, crianças e lactentes com 8 meses de idade ou mais com um peso corporal de 10 kg ou superior para o tratamento de Síndromes Periódicas Associadas à Criopirina (CAPS), incluindo:

- Doença Inflamatória Multissistémica de Início Neonatal (NOMID)/Síndrome Crónica Infantil Neurológica, Cutânea e Articular (CINCA)
- Síndrome de Muckle-Wells (MWS)
- Síndrome Autoinflamatória Familiar induzida pelo Frio (FCAS)

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Kineret deve ser iniciado e supervisionado por médicos especialistas com experiência no diagnóstico e tratamento da artrite reumatoide e CAPS, respetivamente.

Posologia

AR: Adultos

A dose recomendada de Kineret é de 100 mg administrados, uma vez por dia, através de uma injeção subcutânea. A dose deverá ser administrada aproximadamente à mesma hora todos os dias.

CAPS: Adultos, adolescentes, crianças e lactentes com 8 meses de idade ou mais com um peso corporal de 10 kg ou superior.

Dose inicial:

A dose inicial recomendada em todos os subtipos de CAPS é 1-2 mg/kg/dia por injeção subcutânea. A resposta terapêutica reflete-se principalmente na redução dos sintomas clínicos, como febre, erupção

cutânea, dor nas articulações e cefaleia, mas também em marcadores inflamatórios séricos (níveis de CRP/SAA), ou na recidiva/agravamento transitório dos sintomas.

Dose de manutenção em CAPS ligeira (FCAS, MWS ligeira):

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

Dose de manutenção em CAPS grave (MWS e NOMID/CINCA):

Podem ser necessários aumentos de dose no período de 1-2 meses, com base na resposta terapêutica. A dose de manutenção habitual em CAPS grave é 3-4 mg/kg/dia, a qual pode ser ajustada até um máximo de 8 mg/kg/dia.

Para além da avaliação dos sintomas clínicos e dos marcadores inflamatórios na CAPS grave, recomendam-se avaliações da inflamação do SNC, incluindo o ouvido interno (RMI ou TC, punção lombar e audiologia) e olhos (avaliações oftalmológicas) após os 3 meses iniciais de tratamento e, daí em diante, a cada 6 meses, até se identificarem as doses de tratamento eficazes. Quando os doentes estão clinicamente bem controlados, a monitorização do SNC e a monitorização oftalmológica podem ser realizadas anualmente.

População idosa (≥ 65 anos)

Não é necessário ajustar a dose em doentes com AR. A posologia e a administração são iguais às indicadas para adultos dos 18 aos 64 anos de idade.

Os dados em doentes idosos com CAPS são limitados. Não se prevê serem necessários quaisquer ajustes de dose.

População pediátrica (< 18 anos)

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

CAPS: A posologia e a administração em crianças e lactentes com 8 meses de idade ou mais, com um peso corporal de 10 kg ou superior, são as mesmas de doentes adultos com CAPS, com base no peso corporal. Não existem dados disponíveis em crianças com menos de 8 meses de idade.

Afeção Hepática

Não é necessário ajustar a dose para doentes com afeção hepática moderada (Classe B de Child-Pugh). O Kineret deve ser usado com precaução em doentes com afeção hepática grave.

Compromisso renal

Kineret não pode ser utilizado em doentes com insuficiência renal grave ($CL_{cr} < 30$ ml/minuto) (ver secção 4.3). Não é necessário ajustar a dose em doentes com insuficiência renal ligeira (CL_{cr} 50 a 80 ml/minuto). Na ausência de dados adequados, o Kineret deve ser utilizado com precaução em doentes com insuficiência renal moderada (CL_{cr} 30 a 50 ml/minuto).

Modo de administração

O Kineret é administrado por injeção subcutânea.

O Kineret é fornecido numa seringa pré-cheia graduada pronta a ser utilizada. A seringa pré-cheia graduada permite doses entre 20 e 100 mg. Como a dose mínima é de 20 mg, a seringa não é adequada para doentes pediátricos com um peso corporal inferior a 10 kg. A seringa pré-cheia não deve ser agitada. Para instruções acerca da utilização e manuseamento, ver secção 6.6.

É recomendado alternar o local de injeção para evitar desconforto no local de injeção. O arrefecimento do local da injeção, o aquecimento do líquido da injeção, a utilização de sacos de gelo (antes e após a injeção) e a utilização de corticosteroides tópicos e anti-histamínicos após a injeção podem aliviar os sinais e sintomas de reações no local da injeção.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa, ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1 ou a proteínas derivadas da *E. coli*.

O Kineret não pode ser utilizado em doentes com insuficiência renal grave ($CL_{cr} < 30$ ml/minuto) (ver secção 4.2).

O tratamento com Kineret não pode ser iniciado em doentes com neutropenia ($CAN < 1,5 \times 10^9/l$) (ver secção 4.4).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Reações alérgicas

Reações alérgicas, incluindo reações anafiláticas e angioedema, foram notificadas com pouca frequência. A maioria destas reações foram erupções maculopapulares ou urticária.

No caso de ocorrer uma reação alérgica grave, deve suspender-se a administração de Kineret e iniciar-se o tratamento adequado.

Acontecimentos Hepáticos

Em estudos clínicos em doentes com AR e CAPS, verificaram-se com pouca frequência elevações transitórias das enzimas hepáticas. Estas elevações não foram associadas a sinais ou sintomas de lesão hepatocelular. Durante a utilização pós-comercialização, foram recebidas notificações de casos isolados indicativos de hepatite não infecciosa. Os acontecimentos hepáticos durante a utilização pós-comercialização foram notificados principalmente em doentes com fatores predisponentes, por exemplo histórico de elevações de transaminases antes do início do tratamento com Kineret.

A eficácia e segurança de Kineret em doentes com $AST/ALT \geq 1,5$ x limite superior do normal não foram avaliadas.

Infeções graves

O Kineret foi associado a um aumento da incidência de infeções graves (1,8%) vs placebo (0,7%) em doentes com AR. Num pequeno número de doentes com asma, a incidência de infeção grave foi superior nos doentes tratados com Kineret (4,5%), comparativamente aos doentes tratados com placebo (0%), estas infeções foram principalmente relacionadas com o trato respiratório.

A segurança e a eficácia do tratamento com Kineret em doentes com infeções crónicas e graves não foram avaliadas.

Não se deve iniciar o tratamento com Kineret em doentes com infeções ativas. Deve suspender-se o tratamento com Kineret em doentes com AR se se desenvolver uma infeção grave. Nos doentes com CAPS tratados com Kineret, existe um risco de recidiva/agravamento da doença quando se suspende o tratamento com Kineret. Isto deve ter sido em consideração ao decidir sobre a interrupção de Kineret durante uma infeção grave.

Os médicos devem ter uma precaução adicional quando administram Kineret a doentes com um historial médico de infeções recorrentes ou com condições adjacentes que os predisponham a sofrer infeções.

A segurança de Kineret em indivíduos com tuberculose latente é desconhecida. Existem notificações de tuberculose em doentes que receberam vários regimes de tratamento biológico anti-inflamatório. Os doentes devem ser rastreados para a tuberculose latente antes de iniciarem o Kineret. Devem também ter-se em consideração as normas orientadoras médicas disponíveis.

Outras terapêuticas antirreumáticas foram associadas à reativação da hepatite B. Portanto, o rastreio da hepatite viral deve ser realizado de acordo com as normas orientadoras publicadas também antes do início da terapêutica com Kineret.

Neutropenia

O Kineret foi frequentemente associado com neutropenia ($CAN < 1,5 \times 10^9/l$) em estudos controlados por placebo na AR e observaram-se casos de neutropenia em doentes com CAPS. Para mais informações sobre neutropenia, ver secção 4.8.

O tratamento com Kineret não deve ser iniciado em doentes com neutropenia ($CAN < 1,5 \times 10^9/l$). Recomenda-se que se faça a avaliação da contagem de neutrófilos antes de se iniciar o tratamento com Kineret, mensalmente durante os primeiros 6 meses de tratamento e depois trimestralmente. Nos doentes que ficam neutropénicos ($CAN < 1,5 \times 10^9/l$) a CAN deve ser cuidadosamente monitorizada e o tratamento com Kineret deve ser suspenso. A segurança e a eficácia de Kineret em doentes com neutropenia não foram avaliadas.

Imunossupressão

Não foi estudado o impacto do tratamento com Kineret na doença oncológica pré-existente. Por esta razão, não se recomenda a utilização de Kineret em doentes com doença oncológica pré-existente.

Vacinação

Num ensaio clínico controlado com placebo ($n = 126$), não foi detetada diferença na resposta de anticorpos antitetano entre os grupos de tratamento com Kineret e placebo, quando a vacina toxoide tetânica/diftérica foi administrada concomitantemente com Kineret. Em doentes a receber Kineret, não existem dados disponíveis sobre os efeitos da vacinação com outros antigénios inativos.

Não existem dados disponíveis, quer nos efeitos da vacinação com vacinas vivas, quer na transmissão secundária de infeção por estas vacinas, em doentes a receber Kineret. Por este motivo, as vacinas vivas não devem ser administradas concomitantemente com Kineret.

População idosa (≥ 65 anos de idade)

Os ensaios clínicos incluíram 752 doentes com AR com idade ≥ 65 anos, incluindo 163 doentes com idade ≥ 75 anos. Não se observaram diferenças globais em termos de segurança e eficácia entre estes doentes e os doentes mais jovens. A experiência no tratamento de doentes idosos com CAPS é limitada. Por haver uma elevada incidência de infeções na população idosa em geral, deve ter-se precaução ao tratar os doentes idosos.

Tratamento concomitante com Kineret e antagonistas do TNF

A administração concomitante de Kineret e etanercept foi associada a um aumento do risco de infeções graves e de neutropenia, quando comparado com o tratamento só com etanercept em doentes com AR. Esta associação de tratamentos não demonstrou um aumento do benefício clínico.

A administração concomitante de Kineret e etanercept ou outros antagonistas do TNF não é recomendada (ver secção 4.5).

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram formalmente estudadas as interações entre o Kineret e outros fármacos. Nos ensaios clínicos desenvolvidos não foram observadas interações medicamentosas entre o Kineret e outros fármacos [incluindo medicamentos anti-inflamatórios não esteroides, corticosteroides e medicamentos antirreumáticos modificadores da doença (MARMD)].

Tratamento concomitante com Kineret e antagonistas do TNF

Foi observado num ensaio clínico com doentes com AR a receber metotrexato, que a adição de Kineret e etanercept resultou numa taxa mais elevada de infeções graves (7%) e neutropenia, quando comparado com doentes tratados em monoterapia com etanercept e igualmente superior ao observado em ensaios clínicos anteriores onde apenas se utilizou Kineret. O tratamento concomitante de Kineret e etanercept não demonstrou um aumento do benefício clínico.

Não é recomendada a administração concomitante de Kineret com etanercept ou outro antagonista do TNF (ver secção 4.4).

Substratos do citocromo P450

A formação de enzimas CYP450 é suprimida pelo aumento dos níveis de citocinas (por exemplo, IL-1) durante a inflamação crónica. Assim, poderá presumir-se que, para um antagonista do recetor da IL-1, tal como o anacinra, a formação de enzimas CYP450 poderá ser normalizada durante o tratamento. Isto seria clinicamente relevante para substratos do CYP450 com um índice terapêutico estreito (por exemplo, varfarina e fenitoína). Após o início ou o fim do tratamento com Kineret em doentes a receber estes tipos de medicamentos, poderá ser relevante considerar a monitorização terapêutica do efeito ou concentração destes produtos, podendo ser necessário ajustar a dose individual do medicamento.

Para informações acerca da vacinação, ver secção 4.4.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

A quantidade de dados sobre a utilização de anacinra em mulheres grávidas é limitada. No entanto, foram efetuados estudos de reprodução em ratos e coelhos, com doses de Kineret até 100 vezes superiores à dose humana de AR, que não revelaram evidências de danos à fertilidade ou ao feto.

Kineret não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos.

Desconhece-se se anacinra/metabolitos são excretados no leite humano. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com Kineret.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não relevante.

4.8 Efeitos indesejáveis

Em estudos controlados com placebo em doentes com AR, as reações adversas mais frequentemente notificadas com Kineret foram reações no local de injeção (RLI), que foram de natureza ligeira a moderada na maioria dos doentes. A razão mais frequente de desistência do estudo nos doentes com AR tratados com Kineret foi a reação no local de injeção. A incidência de indivíduos com reações adversas graves em estudos de AR com a dose recomendada de Kineret (100 mg/dia) foi comparável ao placebo (7,1% comparado com 6,5% no grupo do placebo). A incidência de infeção grave foi superior nos doentes tratados com Kineret, em comparação com os doentes a receber placebo (1,8% vs 0,7%). As diminuições de neutrófilos ocorreram mais frequentemente em doentes a receber Kineret, em comparação com o placebo.

Os dados de reações adversas em doentes com CAPS baseiam-se num estudo de desenho aberto em 43 doentes com NOMID/CINCA tratados com Kineret por um período de até 5 anos, com uma exposição total a Kineret de 159,8 doentes-ano. Durante o estudo de 5 anos, 14 doentes (32,6%) notificaram 24 acontecimentos graves. Onze acontecimentos graves em 4 (9,3%) doentes foram considerados relacionados com Kineret. Nenhum doente descontinuou o tratamento com Kineret devido a reações adversas. Não existem indicações, quer deste estudo quer de notificações de reações adversas pós-comercialização, de que o perfil de segurança global em doentes com CAPS seja diferente daquele dos doentes com AR. A tabela de reações adversas abaixo aplica-se por isso ao tratamento com Kineret tanto em doentes com AR como em doentes com CAPS.

As reações adversas estão listadas segundo a classe de sistemas de órgãos MedDRA e categoria de frequência. As categorias de frequência são definidas segundo a seguinte convenção: muito frequentes

($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muito raras ($< 1/10.000$); desconhecida (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada agrupamento de frequência as reações adversas são apresentadas por ordem descendente de gravidade.

Sistemas de Órgãos MedDRA	Frequência	Efeito Indesejável
Infeções e infestações	Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Infeções graves
Doenças do sangue e do sistema linfático	Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Neutropenia Trombocitopenia
Doenças do sistema imunitário	Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Reações alérgicas, incluindo reações anafiláticas, angioedema, urticária e prurido
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes ($\geq 1/10$)	Cefaleia
Sistema hepatobiliar	Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Enzima hepática aumentada
	Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)	Hepatite não infecciosa
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneas	Muito frequentes ($\geq 1/10$)	Reação no local de injeção
	Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Erupção cutânea
Exames complementares de diagnóstico	Muito frequentes ($\geq 1/10$)	Colesterolemia aumentada

Infeções graves

A incidência de infeções graves em estudos de AR conduzidos com a dose recomendada (100 mg/dia) foi de 1,8% em doentes tratados com Kineret e de 0,7% em doentes tratados com placebo. Em observações até 3 anos, a taxa de infeção grave manteve-se estável ao longo do tempo. As infeções observadas consistiram principalmente em episódios bacterianos como a celulite, pneumonia e infeções ósseas e das articulações. A maioria dos doentes continuou a utilizar o medicamento em estudo após resolução da infeção.

Em 43 doentes com CAPS, seguidos por um período de até 5 anos, a frequência de infeções graves foi de 0,1/ano, sendo as mais frequentes pneumonia e gastroenterite. Kineret foi interrompido temporariamente num doente; todos os outros doentes continuaram o tratamento com Kineret durante as infeções.

Não se registaram mortes devidas a infeções graves nos estudos em AR ou CAPS.

Em ensaios clínicos de AR e na experiência pós-comercialização, foram raramente observados casos de infeções oportunistas, originadas por agentes patogénicos de origem fúngica, micobacteriana, bacteriana e viral. As infeções foram observadas em todos os sistemas de órgãos e foram notificadas em doentes a receberem Kineret isoladamente ou em combinação com agentes imunossuppressores.

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 contagem absoluta de neutrófilos (CAN). A neutropenia (CAN $< 1,5 \times 10^9/l$) foi notificada em 2,4% dos doentes a receber Kineret, em comparação com 0,4% dos doentes com placebo. Nenhum destes doentes teve infeções graves associadas a neutropenia.

Em 43 doentes com CAPS, seguidos por um período de até 5 anos, a neutropenia foi notificada em 2 doentes. Ambos os episódios de neutropenia se resolveram ao longo do tempo com a continuação do tratamento com Kineret.

Trombocitopenia

Em estudos clínicos em doentes com AR, foi notificada trombocitopenia em 1,9% dos doentes tratados em comparação com 0,3% no grupo do placebo. As trombocitopenias foram ligeiras, ou seja, as contagens de plaquetas foram $>75 \times 10^9/l$. Também se observou trombocitopenia ligeira em doentes com CAPS.

Durante a utilização pós-comercialização de Kineret, foi notificada trombocitopenia, incluindo a notificação de casos ocasionais indicando trombocitopenia grave (ou seja, contagens de plaquetas $<10 \times 10^9/l$).

Doenças oncológicas

Os doentes com AR podem ter um risco superior (em média 2-3 vezes) de desenvolverem linfoma. Em ensaios clínicos, apesar dos doentes tratados com Kineret terem tido uma incidência superior de linfoma do que a taxa esperada na população em geral, esta taxa é consistente com as geralmente notificadas para doentes com AR.

Em ensaios clínicos, a taxa de incidência de doenças oncológicas foi a mesma nos doentes tratados com Kineret e nos doentes tratados com placebo e não diferiu da taxa observada na população geral. Além disso, a incidência total de doenças oncológicas não aumentou nos doentes, durante os 3 anos após exposição ao Kineret.

Reações alérgicas

Foram notificadas com pouca frequência reações alérgicas, incluindo reações anafiláticas, angioedema, urticária, erupção cutânea e prurido com Kineret. A maioria destas reações foram erupções maculopapulares ou urticária.

Em 43 doentes com CAPS, seguidos por um período de até 5 anos, nenhum acontecimento alérgico foi grave e nenhum acontecimento requereu a suspensão do tratamento com Kineret.

Imunogenicidade

Em ensaios clínicos de AR, até 3% dos doentes adultos tiveram serologia positiva, pelo menos uma vez durante o estudo, para anticorpos neutralizantes dos efeitos biológicos de anacinra. A presença de anticorpos foi, em geral, transitória e não foi associada a reações clínicas adversas ou diminuição da eficácia. Adicionalmente, 6% dos doentes pediátricos tiveram serologia positiva, pelo menos uma vez durante o estudo, para anticorpos neutralizantes dos efeitos biológicos do anacinra.

A maioria dos doentes com CAPS no Estudo 03-AR-0298 desenvolveu anticorpos anti-fármaco contra o anacinra. Isto não foi associado com quaisquer efeitos clinicamente significativos na farmacocinética, eficácia ou segurança.

Acontecimentos Hepáticos

Em estudos clínicos em doentes com AR e CAPS, verificaram-se com pouca frequência elevações transitórias das enzimas hepáticas. Estas elevações não foram associadas a sinais ou sintomas de lesão hepatocelular. Durante a utilização pós-comercialização foram recebidas notificações de casos isolados indicativos da ocorrência de hepatite não infecciosa. Os acontecimentos hepáticos durante a utilização pós-comercialização foram notificados principalmente em doentes com fatores predisponentes, por exemplo, histórico de elevações de transaminases antes do início do tratamento com Kineret.

Reações no local de injeção (RLI)

Em doentes com AR, as reações adversas relacionadas com o tratamento, mais consistentes e mais frequentemente notificadas, associadas ao Kineret, foram as RLI. A maioria (95%) das RLI foi notificada como sendo de natureza ligeira a moderada. Estas foram tipicamente caracterizadas por 1 ou mais dos seguintes sintomas: eritema, equimose, inflamação e dor. Com uma dose de 100 mg/dia, 71% dos doentes com AR desenvolveram uma RLI, em comparação com 28% dos doentes tratados com placebo. Em 43 doentes com CAPS, seguidos por um período de até 5 anos,

nenhum doente suspendeu permanentemente ou temporariamente o tratamento com Kineret devido a reações no local de injeção.

As RLI ocorrem normalmente decorridas 2 semanas de terapêutica e desaparecem no prazo de 4-6 semanas. O desenvolvimento de RLI em doentes que não tinham experimentado RLI no primeiro mês de terapia foi pouco frequente.

Colesterolemia aumentada

Em estudos clínicos de AR, 775 doentes tratados com doses diárias de Kineret de 30 mg, 75 mg, 150 mg, 1 mg/kg ou 2 mg/kg, houve um aumento de 2,4% para 5,3% nos níveis de colesterol total 2 semanas após o início do tratamento com Kineret, sem uma relação resposta-dose. Observou-se um padrão idêntico após 24 semanas de tratamento com Kineret. O tratamento com placebo (n=213) resultou numa diminuição de aproximadamente 2,2% nos níveis de colesterol total na semana 2 e 2,3% na semana 24. Não estão disponíveis dados sobre o colesterol LDL ou HDL.

População pediátrica

Kineret foi estudado em 36 doentes com CAPS com idades compreendidas entre os 8 meses e < 18 anos, por um período de até 5 anos. Com a exceção de infeções e sintomas relacionados que foram notificados com maior frequência em doentes com <2 anos de idade, o perfil de segurança foi semelhante em todos os grupos etários pediátricos. O perfil de segurança em doentes pediátricos foi semelhante ao observado nas populações adultas e não se observaram novas reações adversas clinicamente relevantes.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

4.9 Sobredosagem

Não foram observadas toxicidades limitantes da dose durante os ensaios clínicos em doentes com AR ou CAPS.

Em estudos na sepsis, 1015 doentes receberam Kineret com doses de até 2 mg/kg/hora i.v. (~35 vezes a dose recomendada em AR) durante um período de tratamento de 72 horas. O perfil de acontecimentos adversos nestes estudos não demonstrou nenhuma diferença quando comparado com o que se observou nos estudos com artrite reumatoide.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Imunomoduladores, inibidores de interleucina, código ATC: L04AC03

Anacinra neutraliza a atividade biológica da interleucina-1 α (IL-1 α) e da interleucina-1 β (IL-1 β) inibindo por competição a sua ligação ao recetor tipo I da interleucina-1 (IL-1RI). A interleucina-1 (IL-1) é uma citocina pro-inflamatória fundamental na mediação de muitas respostas celulares, incluindo aquelas que são importantes na inflamação sinovial.

A IL-1 encontra-se no plasma e no fluido sinovial de doentes com artrite reumatoide, tendo sido notificada uma relação entre as concentrações de IL-1 no plasma e a atividade da doença. Anacinra inibe respostas induzidas pela IL-1 *in vitro*, incluindo a indução do óxido nítrico e de prostaglandina E₂ e/ou a produção colagenase pelas células sinoviais, fibroblastos e condrócitos.

Foram identificadas mutações espontâneas no gene CIAS1/NLRP3 na maioria dos doentes com CAPS. O CIAS1/NLRP3 codifica para a criopirina, um componente do inflamassoma. O inflamassoma ativado resulta em maturação proteolítica e secreção de IL-1 β , a qual tem uma ampla

gama de efeitos, incluindo inflamação sistémica. Os doentes com CAPS não tratados caracterizam-se por um aumento de CRP, SAA e IL-6 em relação aos níveis séricos normais. A administração de Kineret resulta numa diminuição dos componentes da fase aguda e observou-se uma diminuição no nível de expressão da IL-6. É observada uma diminuição dos níveis de proteína da fase aguda nas primeiras semanas de tratamento.

Eficácia e segurança clínicas em AR

A segurança e eficácia de anacinra em combinação com o metotrexato foram demonstradas em 1790 doentes com AR com idade ≥ 18 anos e com diferentes graus de gravidade da doença.

Uma resposta clínica ao anacinra surge geralmente nas 2 semanas após o início do tratamento e mantém-se com a administração continuada de anacinra. A resposta clínica máxima foi geralmente observada nas primeiras 12 semanas, após iniciar o tratamento.

O tratamento combinado de anacinra e metotrexato demonstra uma redução estatística e clinicamente significativa da gravidade dos sinais e sintomas da artrite reumatoide em doentes que tiveram uma resposta inadequada ao metotrexato (38% vs. 22% com resposta utilizando como critério o ACR₂₀). Observam-se melhorias significativas da dor, número de articulações dolorosas, função física (pontuação HAQ), reagentes da fase aguda e em termos de avaliação global pelo doente e pelo médico.

Foram efetuados exames com raios X num estudo clínico com anacinra. Estes estudos revelaram um efeito protetor sobre a cartilagem da articulação.

Eficácia e segurança clínicas em CAPS

A segurança e a eficácia do Kineret foram demonstradas em doentes com CAPS com graus variáveis de gravidade da doença. Num estudo clínico que incluiu 43 doentes adultos e pediátricos (36 doentes com idades compreendidas entre os 8 meses e <18 anos) com CAPS grave (NOMID/CINCA e MWS), a resposta clínica ao anacinra foi observada no período de 10 dias após o início do tratamento em todos os doentes e manteve-se por um período de até 5 anos com a administração continuada de Kineret.

O tratamento com Kineret diminui significativamente as manifestações de CAPS, incluindo uma redução dos sintomas que ocorrem frequentemente, como febre, erupção cutânea, dor nas articulações, cefaleia, fadiga e vermelhidão ocular. São observadas uma diminuição rápida e sustentada nos níveis dos biomarcadores inflamatórios; amiloide-A sérica (SAA), proteína C-reativa (CRP), e velocidade de sedimentação dos eritrócitos, e uma normalização das alterações hematológicas inflamatórias. Na forma grave de CAPS, o tratamento a longo prazo melhora as manifestações orgânicas inflamatórias sistémicas a nível dos olhos, ouvido interno e SNC. A audição e a acuidade visual não se deterioraram mais durante o tratamento com anacinra.

A análise de AEs emergentes do tratamento classificados pela presença da mutação do CIAS1 mostrou que não existiram diferenças relevantes entre os grupos CIAS1 e não-CIAS1 relativamente às taxas globais de notificação de AEs, 7,4 e 9,2, respetivamente. Obtiveram-se taxas semelhantes para os grupos no nível de CSO, exceto para as afeções oculares com 55 AEs (taxa de 0,5), dos quais 35 foram hiperemia ocular (que também poderia ser um sintoma de CAPS) no grupo CIAS1 e 4 AEs no grupo não-CIAS1 (taxa de 0,1).

População pediátrica

Em geral, o perfil de eficácia e segurança de Kineret é comparável em doentes adultos e pediátricos com CAPS.

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Kineret em um ou mais subgrupos da população pediátrica com CAPS e AR (ARJ) (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

Segurança em doentes pediátricos com AR (ARJ)

Kineret foi estudado num único ensaio multicêntrico, aleatorizado, com ocultação, em 86 doentes com Artrite Reumatoide Juvenil com evolução poliarticular (ARJ; 2-17 anos de idade) que receberam diariamente uma dose de 1 mg/kg por via subcutânea, até uma dose máxima de 100 mg. Os 50 doentes que obtiveram uma resposta clínica após uma fase inicial de 12 semanas em aberto foram aleatorizados para Kineret (25 doentes) ou placebo (25 doentes), administrados diariamente durante mais 16 semanas. Um subgrupo destes doentes continuou o tratamento, em aberto, com Kineret até 1 ano num estudo de extensão do acompanhamento. Nestes estudos, observou-se um perfil de acontecimentos adversos semelhante ao observado nos doentes adultos com AR. Estes dados do estudo são insuficientes para demonstrar a eficácia e, portanto, Kineret não é recomendado para utilização pediátrica na Artrite Reumatoide Juvenil.

Imunogenicidade

Ver secção 4.8.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A biodisponibilidade absoluta do anacina após uma injeção subcutânea de 70 mg, em bolus, em indivíduos saudáveis (n = 11) é de 95%. O processo de absorção é o fator limitante da taxa no que respeita à eliminação do anacina do plasma, após a injeção subcutânea. Em indivíduos com AR, as concentrações plasmáticas máximas de anacina ocorreram 3 a 7 horas após a administração subcutânea de anacina em doses clinicamente relevantes (1 a 2 mg/kg; n = 18). A concentração plasmática diminuiu sem qualquer fase de distribuição discernível e a semivida de eliminação variou entre 4 a 6 horas. Em doentes com AR, não se observou uma acumulação inesperada de anacina após doses subcutâneas diárias durante até 24 semanas. As estimativas médias (DP) de depuração (CL/F) e o volume de distribuição (Vd/F) obtidos pela análise de dados da população de dois estudos farmacocinéticos em 35 doentes com AR foram 105(27) ml/min e 18,5(11) L, respetivamente. Os dados humanos e de animais demonstraram que o rim é o principal órgão responsável pela eliminação do anacina. A depuração do anacina em doentes com AR aumentou com o aumento da depuração da creatinina.

A influência de covariáveis demográficas sobre a farmacocinética de anacina foi estudada utilizando a análise farmacocinética da população envolvendo 341 doentes a receber injeções subcutâneas de anacina, diariamente, em doses de 30, 75 e 150 mg durante 24 semanas. A depuração esperada para anacina aumentou com o aumento da depuração da creatinina e peso corporal. A análise farmacocinética da população demonstrou que o valor da depuração plasmática média após administração subcutâneas em bolus foi, aproximadamente, 14% mais elevada nos homens do que nas mulheres e, aproximadamente, 10% mais elevada nos indivíduos com < de 65 anos de idade do que nos indivíduos com idade ≥ a 65 anos. Contudo, após ter sido feito um ajuste devido à depuração da creatinina e peso corporal, o género e a idade não constituíram fatores significativos para a depuração plasmática média. Não é necessário ajustar a dose com base na idade ou género.

Em geral, a farmacocinética em doentes com CAPS é semelhante à dos doentes com AR. Nos doentes com CAPS observou-se uma linearidade aproximada da dose com uma ligeira tendência para um aumento superior ao proporcional. Não existem dados farmacocinéticos em crianças com idade < 4 anos, mas está disponível experiência clínica a partir dos 8 meses de idade e, quando iniciado com a dose diária recomendada de 1-2 mg/kg, não se identificaram preocupações de segurança. Não existem dados farmacocinéticos em doentes idosos com CAPS. Demonstrou-se distribuição para o líquido cefalorraquidiano.

Afeção hepática

Realizou-se um estudo que incluiu 12 doentes com disfunção hepática (Classe B de Child-Pugh) que receberam uma dose única intravenosa de 1 mg/kg. Os parâmetros farmacocinéticos não foram substancialmente diferentes dos de voluntários saudáveis, com exceção de uma diminuição da depuração de cerca de 30% em comparação com dados de um estudo com voluntários saudáveis. Observou-se uma diminuição correspondente na depuração da creatinina na população com insuficiência hepática. Por conseguinte, a diminuição da depuração é provavelmente explicada por

uma diminuição da função renal nesta população. Estes dados fundamentam que não é necessário ajuste de dose em doentes com insuficiência hepática de Classe B de Child-Pugh. Ver secção 4.2.

Compromisso renal

A depuração plasmática média de Kineret em indivíduos com insuficiência renal ligeira (depuração da creatinina 50-80 ml/min) e moderada (depuração da creatinina 30-49 ml/min) foi reduzida em 16% e 50%, respetivamente. Na insuficiência renal grave e doença renal terminal (depuração da creatinina < 30 ml/min), a depuração plasmática média diminuiu em 70% e 75%, respetivamente. Menos de 2,5% da dose administrada de Kineret foi eliminada por hemodiálise ou diálise peritoneal contínua ambulatória. Estes dados fundamentam que não é necessário ajuste de dose em doentes com insuficiência renal moderada (CLcr 50 a 80 ml/minuto). Ver secção 4.2.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Ao serem administradas a ratos, doses de anacinra até 100 vezes a dose humana, não foram observados efeitos na fertilidade, desenvolvimento precoce, desenvolvimento do embrião/feto ou desenvolvimento peri e pós-natal. No coelho, não foram observados efeitos no desenvolvimento do embrião/feto com doses administradas até 100 vezes a dose humana.

Nos testes padrão estabelecidos para identificar anomalias do ADN, anacinra não induziu mutações genéticas em células bacterianas ou de mamífero. Anacinra também não aumentou a incidência de anomalias cromossómicas ou presença de micronúcleos nas células da medula óssea de ratinhos. Não foram efetuados estudos prolongados para avaliar o potencial carcinogénico de anacinra. Os dados obtidos de ratinhos com uma sobre expressão de IL-1ra e de ratinhos mutantes sem o gene para a IL-1ra não indicaram haver um aumento do risco de desenvolvimento de tumor.

Um estudo de interação toxicológico e tóxico cinético em ratos revelou não haver evidência de que o Kineret altere o perfil toxicológico e farmacocinético do metotrexato.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Ácido cítrico, anidro
Cloreto de sódio
Edetato dissódico di-hidratado
Polissorbato 80
Hidróxido de sódio
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 °C - 8 °C).
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Para efeitos de utilização em regime ambulatorio, o Kineret pode ser retirado do frigorífico e mantido a temperaturas não superiores a 25 °C por um período de 12 horas, sem exceder o prazo de validade. Após o final deste período, o produto não deve ser colocado de novo no frigorífico e deve ser eliminado.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Solução injetável de 0,67 ml em seringa graduada pré-cheia (vidro tipo I) com um êmbolo (borracha de bromobutilo) e uma agulha de calibre 29. A seringa pré-cheia tem uma proteção exterior plástica rígida da agulha, fixa a uma proteção interior da agulha. Nenhum dos componentes da seringa ou agulha é feito em borracha natural de látex.

Apresentações de 1, 7 ou 28 (embalagem múltipla contendo 4 embalagens de 7 seringas pré-cheias) seringas pré-cheias.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

O Kineret é uma solução estéril sem conservantes. Destina-se a uma única administração.

Não agitar. Deixar a seringa pré-cheia atingir a temperatura ambiente antes de injetar.

Antes da administração, deve-se inspecionar visualmente a solução para verificar a existência de partículas e descoloração. Só se devem injetar soluções límpidas, incolores a esbranquiçadas, que podem conter algumas partículas amorfas de medicamento, translúcidas a esbranquiçadas.

A presença destas partículas não afeta a qualidade do medicamento.

A seringa pré-cheia destina-se a uma única utilização. Eliminar qualquer medicamento não utilizado. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
SE-112 76 Estocolmo
Suécia

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/02/203/005 – Embalagem 1 seringa
EU/1/02/203/006 – Embalagem 7 seringas
EU/1/02/203/007 – Embalagem 28 seringas

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 8 março 2002
Data da última renovação: 20 março 2007

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Dr. Boehringer-Gasse 5-11
A-1121 Viena
Áustria

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
SE-112 76 Estocolmo
Suécia

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **Relatórios Periódicos de Segurança**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar relatórios periódicos de segurança para este medicamento de acordo com os requisitos estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE. Esta lista encontra-se publicada no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

• **Medidas adicionais de minimização do risco**

O Titular da AIM deve acordar o conteúdo e o formato dos materiais educacionais com as Autoridades Nacionais Competentes em cada Estado-Membro onde o Kineret é comercializado e antes da comercialização em qualquer Estado-Membro adicional.

O Titular da AIM deve assegurar que são fornecidos os seguintes materiais a todos os médicos que tencionam prescrever KINERET:

- Material educacional para prestadores de cuidados de saúde;
- Material educacional para doentes e cuidadores.

O material educacional para prestadores de cuidados de saúde incluirá os seguintes elementos-chave:

- A importância de explicar a utilização da nova seringa graduada e a técnica de injeção correta aos doentes e/ou cuidadores;
- A importância de fornecer o material educacional aos doentes e/ou cuidadores.

O material educacional para doentes e cuidadores incluirá os seguintes elementos-chave:

- Instruções para utilização da seringa graduada;
- Instruções relativa aos procedimentos de injeção corretos e à eliminação de seringas usadas;
- Como gerir as reações no local da injeção.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM DA SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Kineret 100 mg solução injetável em seringa pré-cheia
Anacinra

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada seringa pré-cheia de 0,67 ml contém 100 mg de anacinra.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

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

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável em seringa pré-cheia
1 seringa pré-cheia
7 seringas pré-cheias
Embalagem múltipla: 28 (4 x 7) seringas pré-cheias

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para administração única.
Para administração subcutânea
Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
SE-112 76 Estocolmo
Suécia

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/02/203/001 – Embalagem 1 seringa
EU/1/02/203/002 – Embalagem 7 seringas
EU/1/02/203/003 – Embalagem 28 seringas

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Kineret 100 mg

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM COM 7 SERINGAS PRÉ-CHEIAS COMO EMBALAGEM INTERMEDIÁRIA (SEM BLUE-BOX)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Kineret 100 mg solução injetável em seringa pré-cheia
Anacinra

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada seringa pré-cheia de 0,67 ml contém 100 mg de anacinra.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

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

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável em seringa pré-cheia.
7 seringas pré-cheias
Esta embalagem contendo 7 seringas pré-cheias faz parte de um conjunto de 28 seringas.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para administração única.
Para administração subcutânea
Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
SE-112 76 Estocolmo
Suécia

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/02/203/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Kineret 100 mg

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

SERINGAS PRÉ-CHEIAS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Kineret 100 mg injetável
Anacinra

SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP.

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

0,67 ml

6. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM DA SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Kineret 100 mg/0,67 ml solução injetável em seringa pré-cheia
Anacinra

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada seringa graduada pré-cheia de 0,67 ml contém 100 mg de anacinra.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

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

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável em seringa pré-cheia
1 seringa GRADUADA pré-cheia
7 seringas GRADUADAS pré-cheias
Embalagem múltipla: 28 (4 x 7) seringas GRADUADAS pré-cheias

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para administração única.
Para administração subcutânea.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
SE-112 76 Estocolmo
Suécia

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/02/203/005 – Embalagem 1 seringa
EU/1/02/203/006 – Embalagem 7 seringas
EU/1/02/203/007 – Embalagem 28 seringas

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Kineret 100 mg 0,67 ml

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM COM 7 SERINGAS PRÉ-CHEIAS COMO EMBALAGEM INTERMEDIÁRIA (SEM BLUE-BOX)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Kineret 100 mg/0,67 ml solução injetável em seringa pré-cheia
Anacinra

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada seringa graduada pré-cheia de 0,67 ml contém 100 mg de anacinra.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

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

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável em seringa pré-cheia.
7 seringas GRADUADAS pré-cheias
Esta embalagem contendo 7 seringas pré-cheias faz parte de um conjunto de 28 seringas.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para administração única.
Para administração subcutânea.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
SE-112 76 Estocolmo
Suécia

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/02/203/007

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Kineret 100 mg 0,67 ml

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

SERINGAS PRÉ-CHEIAS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Kineret 100 mg/0,67 ml injetável
Anacinra

SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP.

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

0,67 ml

6. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Kineret 100 mg solução injetável em seringa pré-cheia Anacinra

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais da doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Kineret e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Kineret
3. Como utilizar Kineret
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Kineret
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Kineret e para que é utilizado

O Kineret contém a substância ativa anacinra. Este é um tipo de citocina (um fármaco imunossupressor) utilizado no tratamento da artrite reumatoide. As citocinas são proteínas produzidas pelo corpo que coordenam a comunicação entre as células e ajudam a controlar a atividade celular. Quando se sofre de artrite reumatoide, o corpo produz uma elevada quantidade de uma citocina chamada interleucina-1, provocando efeitos negativos tais como o inchaço e a destruição de tecidos. Normalmente, o corpo produz uma proteína que bloqueia os efeitos nocivos da interleucina-1. A substância ativa do Kineret é o anacinra, que funciona do mesmo modo que a sua proteína natural bloqueadora da interleucina-1. Anacinra é produzido por tecnologia de ADN, utilizando o microrganismo *E. coli*.

O Kineret é utilizado para tratar os sinais e sintomas da Artrite Reumatoide (AR) em adultos (com 18 anos de idade ou mais) em combinação com outro medicamento chamado metotrexato. O Kineret destina-se aos doentes cuja resposta ao metotrexato, por si só, não é suficientemente boa para controlar a artrite reumatoide.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Kineret

Não utilize Kineret

- se tem alergia ao anacinra ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6);
- se tem alergia a outros produtos que são produzidos por tecnologia de ADN recombinante utilizando a *E. coli* como micro-organismo;
- se tem insuficiência renal grave (lesão renal);
- se tiver neutropenia (contagem baixa de glóbulos brancos) determinada após uma análise ao sangue.

Contacte o seu médico imediatamente

- se após a administração do Kineret desenvolver erupção da pele generalizada, dispneia, sibilos, pulsação acelerada ou sudorese. Estes podem ser sinais de que é alérgico ao Kineret.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de utilizar Kineret:

- se tem um historial médico de infeções recorrentes ou se sofre de asma. O Kineret pode piorar estas situações;
- se tem cancro. O seu médico terá de decidir se mesmo assim pode receber Kineret;
- se tiver um histórico de aumento dos níveis de enzimas hepáticas;
- se requer vacinações. Não lhe podem ser administradas vacinas vivas enquanto estiver a ser tratado com Kineret.

Crianças e adolescentes

A utilização de Kineret em crianças e adolescentes com Artrite Reumatoide não foi totalmente investigada e como tal não pode ser recomendada.

Outros medicamentos e Kineret

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Os medicamentos denominados inibidores do fator de necrose tumoral (TNF), tais como o etanercept, não devem ser utilizados com Kineret, pois isso pode aumentar o risco de infeções.

Quando começar a tomar Kineret, a inflamação crónica no seu corpo irá diminuir. Isto poderá significar que as doses de alguns outros medicamentos, por exemplo, varfarina ou fenitoína, têm de ser ajustadas.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

O Kineret não foi testado em mulheres grávidas. A utilização de Kineret não é recomendada durante a gravidez e as mulheres com potencial para engravidar devem utilizar métodos contraceptivos adequados quando utilizam Kineret.

Desconhece-se se anacina é excretado no leite humano. Deve interromper a amamentação se estiver a utilizar Kineret.

Kineret contém sódio

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

3. Como utilizar Kineret

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. O Kineret deve ser injetado sob a pele (via subcutânea) uma vez por dia. Deve procurar que essa administração seja feita aproximadamente à mesma hora, todos os dias.

Administrar a si próprio a injeção de Kineret

O seu médico poderá decidir que é melhor para si que administre a si próprio a injeção de Kineret. Se assim for, o seu médico ou enfermeiro demonstrarão como injetar o Kineret a si próprio. Não tente injetar a si próprio o medicamento se não foi devidamente treinado.

Leia a secção no fim deste folheto para obter informações sobre como administrar o Kineret a si próprio.

Se utilizar mais Kineret do que deveria

Não deverá ter problemas graves se, acidentalmente, tomar mais Kineret do que o necessário. Contudo, deverá contactar o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico se tal ocorrer. No caso de se sentir mal deverá contactar imediatamente o seu médico ou enfermeiro.

Caso se tenha esquecido de utilizar Kineret

No caso de se esquecer de tomar uma dose de Kineret deverá contactar o seu médico para decidir quando poderá ser administrada a dose seguinte.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas pessoas.

Se ocorrer qualquer um dos seguintes sintomas, informe imediatamente o seu médico:

- **Infeções graves** como pneumonia (infeção pulmonar) ou infeções da pele podem ocorrer durante o tratamento com Kineret. Os sintomas podem incluir febre, tosse ou vermelhidão e sensibilidade cutânea.
- **Reações alérgicas graves** são pouco frequentes. No entanto, qualquer um dos seguintes sintomas pode indicar uma reação alérgica ao Kineret, pelo que deve informar imediatamente o médico. Não injete mais Kineret.
 - Tumefação (inchaço) da face, língua e garganta
 - Dificuldades em engolir ou respirar
 - Sensação súbita de pulsação acelerada ou sudorese
 - Pele pruriginosa (com comichão) e erupção da pele

Efeitos secundários muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- Vermelhidão, tumefação (inchaço), nódos negros ou prurido no local da injeção. Estes sintomas são geralmente ligeiros a moderados e são mais frequentes no início do seu tratamento.
- Dores de cabeça.
- Níveis aumentados de colesterol total no sangue.

Efeitos secundários frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- Neutropenia (número baixo de glóbulos brancos) determinada após um teste sanguíneo. Este facto pode aumentar o risco de apanhar uma infeção. Os sintomas de uma infeção podem incluir febre ou faringite.
- Infeções graves como pneumonia (infeção pulmonar) ou infeções da pele.
- Trombocitopenia (nível baixo de plaquetas sanguíneas).

Efeitos secundários pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- Reações alérgicas graves, incluindo tumefação (inchaço) da face, língua e garganta, dificuldades em engolir ou respirar, sensação súbita de pulsação acelerada ou sudorese, ou pele pruriginosa (com comichão) e erupção da pele.
- Níveis elevados de enzimas hepáticas determinados após uma análise ao sangue.

Efeitos secundários com frequência desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):

- Sinais de problemas hepáticos, tais como pele e olhos amarelos, náuseas, perda de apetite, urina de cor escura e fezes de cor clara.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Kineret

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e embalagem exterior após EXP. ou VAL., respetivamente. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2 °C - 8 °C). Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Não deverá utilizar o Kineret se este tiver sido congelado. Uma vez que a seringa tenha sido retirada do frigorífico e atingido a temperatura ambiente (até 25 °C) deve ser utilizada nas próximas 12 horas ou deve ser eliminada.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Kineret

- A substância ativa é anacinra. Cada seringa pré-cheia contém 100 mg de anacinra.
- Os outros componentes são: ácido cítrico anidro, cloreto de sódio, edetato dissódico di-hidratado, polissorbato 80, hidróxido de sódio e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Kineret e conteúdo da embalagem

Kineret é uma solução injetável límpida, incolor a esbranquiçada e é apresentado pronto a utilizar numa seringa pré-cheia. Pode conter partículas proteicas translúcidas a esbranquiçadas. A presença destas partículas não afeta a qualidade do medicamento.

As embalagens contêm 1, 7 ou 28 (embalagem múltipla contendo 4 embalagens de 7 seringas pré-cheias) seringas pré-cheias.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

SE-112 76 Estocolmo

Suécia

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

Informações sobre como administrar a si próprio uma injeção de Kineret

Esta secção contém informações sobre como deve injetar o Kineret a si próprio. É importante salientar que não deve tentar injetar-se se não tiver recebido o devido treino por parte do seu médico, enfermeiro ou farmacêutico. Se tiver alguma dúvida sobre a administração da injeção, deve contactar o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico para obter os esclarecimentos necessários.

Como é que você ou outra pessoa que faça a injeção, deve utilizar Kineret seringa pré-cheia?

Necessitará de administrar a si próprio uma injeção diária, sempre à mesma hora e sob a pele. Este processo é conhecido como uma injeção subcutânea.

Equipamento:

Para administrar a si próprio uma injeção irá necessitar de:

- uma nova seringa pré-cheia de Kineret
- compressas embebidas em álcool, ou semelhante.

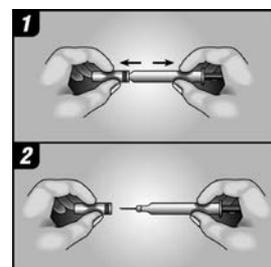
O que deve fazer antes de administrar a si próprio uma injeção subcutânea de Kineret?

1. Retirar a seringa pré-cheia de Kineret do frigorífico.
2. Não agitar a seringa pré-cheia.
3. Verificar a data de validade no rótulo da seringa pré-cheia (EXP.). Não utilizar se a data já tiver expirado, isto é, se já tiver passado o último dia do mês em referência.
4. Verificar o aspeto do Kineret. O Kineret deve ser uma solução límpida, incolor a esbranquiçada. Podem existir algumas partículas proteicas, translúcidas a esbranquiçadas, na solução. A presença destas partículas não afeta a qualidade do medicamento. A solução não deverá ser utilizada se se encontrar descolorada ou turva, ou se estiverem presentes outras partículas que não as translúcidas a esbranquiçadas.
5. Para uma administração mais confortável da injeção, deixar ficar a seringa pré-cheia durante 30 minutos à temperatura ambiente. **Não** aquecer o Kineret de outra forma que não as indicadas (por exemplo no micro-ondas ou em água quente).
6. **Não** retirar a cobertura da seringa até estar pronto para injetar.
7. **Lavar bem as mãos.**
8. Encontrar um local confortável, bem iluminado e colocar tudo o que necessita ao seu alcance.

Como deve preparar a sua injeção de Kineret?

Antes de injetar o Kineret deve seguir os seguintes passos:

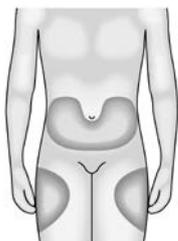
1. Segurar no canhão da seringa e retirar a cobertura da agulha suavemente sem torcer. Puxar a direita tal como mostram as figuras 1 e 2. Não tocar na agulha e não empurrar o êmbolo.
2. Pode existir uma pequena bolha de ar no interior da seringa pré-cheia. Não tem de remover a bolha de ar antes da injeção. É inofensivo injetar a solução com a bolha de ar.



3. Poderá agora utilizar a seringa pré-cheia.

Onde deve administrar a injeção?

Os locais ideais para administrar a si próprio a injeção são os seguintes:



- na parte superior da coxa
- no abdômen, exceto a zona à volta do umbigo.

Alterne os locais onde administra a injeção de forma a não ficar dorido em nenhum deles. Se for outra pessoa a administrar a injeção, esta poderá ser administrada também na parte de trás do braço.

Como administrar a injeção?

1. Desinfetar a pele, limpando com uma compressa embebida em álcool e agarrar a pele entre o dedo polegar e o indicador sem apertar.
2. Espetar a agulha na pele como demonstrado pelo seu enfermeiro ou médico.
3. Injetar o líquido devagar e a uma velocidade constante, segurando sempre a pele entre os dois dedos.
4. Após injetar o líquido, retirar a agulha e libertar a pele.
5. Cada seringa deverá ser utilizada apenas para uma injeção.

Lembre-se

Se tiver algum problema ou dúvida não hesite em contactar o seu médico ou enfermeiro para obter esclarecimentos.

Eliminação das seringas usadas

- Não voltar a colocar a cobertura em agulhas usadas.
- Manter as seringas longe da vista e do alcance das crianças.
- Nunca colocar as seringas pré-cheias usadas no lixo doméstico.
- A seringa pré-cheia usada deve ser eliminada de acordo com os requisitos locais. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos que já não são necessários. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Kineret 100 mg/0,67 ml solução injetável em seringa pré-cheia

Anacinra

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais da doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Kineret e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Kineret
3. Como utilizar Kineret
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Kineret
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Kineret e para que é utilizado

Kineret contém a substância ativa anacinra. Este é um tipo de citocina (um fármaco imunossupressor) utilizado no tratamento de:

- Artrite reumatoide (AR)
- Síndromes Periódicas Associadas à Criopirina (CAPS) que inclui as seguintes doenças autoinflamatórias:
 - Doença Inflamatória Multissistémica de Início Neonatal (NOMID), também chamada Síndrome Crónica Infantil Neurológica, Cutânea e Articular (CINCA),
 - Síndrome de Muckle-Wells (MWS),
 - Síndrome Autoinflamatória Familiar induzida pelo Frio (FCAS)

As citocinas são proteínas produzidas pelo corpo que coordenam a comunicação entre as células e ajudam a controlar a atividade celular. Quando se sofre de artrite reumatoide e de CAPS, o corpo produz uma elevada quantidade de uma citocina chamada interleucina-1. Isto resulta em efeitos nocivos, que levam a inflamação, causando os sintomas da doença. Normalmente, o corpo produz uma proteína que bloqueia os efeitos nocivos da interleucina-1. A substância ativa do Kineret é o anacinra, que funciona do mesmo modo que a sua proteína natural bloqueadora da interleucina-1. Anacinra é produzido por tecnologia de ADN, utilizando o microrganismo *E. coli*.

Para a Artrite Reumatoide (AR), Kineret é utilizado para tratar os sinais e sintomas da doença em adultos (com 18 anos de idade ou mais) em combinação com outro medicamento chamado metotrexato. O Kineret destina-se aos doentes cuja resposta ao metotrexato, por si só, não é suficientemente boa para controlar a artrite reumatoide.

Para Síndromes Periódicas Associadas à Criopirina (CAPS), Kineret é utilizado para tratar os sinais e sintomas de inflamação associada à doença, tais como erupção cutânea, dor nas articulações, dor de cabeça e fadiga, em adultos e crianças (com 8 meses de idade ou mais).

2. O que precisa de saber antes de utilizar Kineret

Não utilize Kineret

- se tem alergia ao anacinra ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6)
- se tem alergia a outros produtos que são produzidos por tecnologia de ADN recombinante utilizando a *E. coli* como micro-organismo
- se tem insuficiência renal grave (lesão renal);
- se tiver neutropenia (contagem baixa de glóbulos brancos) determinada após uma análise ao sangue.

Contacte o seu médico imediatamente

- se após a administração do Kineret desenvolver erupção da pele generalizada, dispneia, sibilos, pulsação acelerada ou sudorese. Estes podem ser sinais de que é alérgico ao Kineret.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de utilizar Kineret:

- se tem um historial médico de infeções recorrentes ou se sofre de asma. O Kineret pode piorar estas situações;
- se tem cancro. O seu médico terá de decidir se mesmo assim pode receber Kineret;
- se tiver um histórico de aumento dos níveis de enzimas hepáticas;
- se requer vacinações. Não lhe podem ser administradas vacinas vivas enquanto estiver a ser tratado com Kineret.

Crianças e adolescentes

- AR: A utilização de Kineret em crianças e adolescentes com Artrite Reumatoide não foi totalmente investigada e como tal não pode ser recomendada.
- CAPS: Kineret não é recomendado em crianças com menos de 8 meses de idade pois não existem dados neste grupo etário.

Outros medicamentos e Kineret

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Os medicamentos denominados inibidores do fator de necrose tumoral (TNF), tais como o etanercept, não devem ser utilizados com Kineret, pois isso pode aumentar o risco de infeções.

Quando começar a tomar Kineret, a inflamação crónica no seu corpo irá diminuir. Isto poderá significar que as doses de alguns outros medicamentos, por exemplo, varfarina ou fenitoína, têm de ser ajustadas.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

O Kineret não foi testado em mulheres grávidas. A utilização de Kineret não é recomendada durante a gravidez e as mulheres com potencial para engravidar devem utilizar métodos contraceptivos adequados quando utilizam Kineret.

Desconhece-se se o anacinra é excretado no leite humano. Não deve amamentar se estiver a utilizar Kineret.

Kineret contém sódio

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

3. Como utilizar Kineret

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. O Kineret deve ser injetado sob a pele (via subcutânea) diariamente. Deve procurar que essa administração seja feita aproximadamente à mesma hora, todos os dias.

A dose recomendada é de 20 a 90 mg ou 100 mg. O seu médico informá-lo-á sobre a dose de que precisa, ou se precisa de uma dose superior a 100 mg.

Administrar a si próprio a injeção de Kineret

O seu médico poderá decidir que é melhor para si que administre a si próprio a injeção de Kineret. Se assim for, o seu médico ou enfermeiro demonstrarão como injetar o Kineret a si próprio. Não tente injetar a si próprio o medicamento se não foi devidamente treinado.

Leia a secção “Instruções para preparar e administrar uma injeção de Kineret” no fim deste folheto para obter informações sobre como administrar o Kineret a si próprio ou à sua criança.

Se utilizar mais Kineret do que deveria

Não deverá ter problemas graves se, acidentalmente, tomar mais Kineret do que o necessário. Contudo, deverá contactar o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico se tal ocorrer. No caso de se sentir mal deverá contactar imediatamente o seu médico ou enfermeiro.

Caso se tenha esquecido de utilizar Kineret

No caso de se esquecer de tomar uma dose de Kineret deverá contactar o seu médico para decidir quando poderá ser administrada a dose seguinte.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Os possíveis efeitos secundários são semelhantes, quer esteja a ser tratado com Kineret para AR ou CAPS.

Se ocorrer qualquer um dos seguintes sintomas, informe imediatamente o seu médico:

- **Infeções graves** como pneumonia (infeção pulmonar) ou infeções da pele podem ocorrer durante o tratamento com Kineret. Os sintomas podem incluir febre, tosse ou vermelhidão e sensibilidade cutânea.
- **Reações alérgicas graves** são pouco frequentes. No entanto, qualquer um dos seguintes sintomas pode indicar uma reação alérgica ao Kineret, pelo que deve informar imediatamente o médico. Não injete mais Kineret.
 - Tumefação (inchaço) da face, língua e garganta
 - Dificuldades em engolir ou respirar
 - Sensação súbita de pulsação acelerada ou sudorese
 - Pele pruriginosa (com comichão) e erupção da pele

Efeitos secundários muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- Vermelhidão, tumefação (inchaço), nódos negros ou prurido no local da injeção. Estes sintomas são geralmente ligeiros a moderados e são mais frequentes no início do seu tratamento.
- Dores de cabeça.
- Níveis aumentados de colesterol total no sangue.

Efeitos secundários frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- Neutropenia (número baixo de glóbulos brancos) determinada após um teste sanguíneo. Este facto pode aumentar o risco de apanhar uma infeção. Os sintomas de uma infeção podem incluir febre ou faringite.
- Infeções graves como pneumonia (infeção pulmonar) ou infeções da pele.
- Trombocitopenia (nível baixo de plaquetas sanguíneas).

Efeitos secundários pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- Reações alérgicas graves, incluindo tumefação (inchaço) da face, língua e garganta, dificuldades em engolir ou respirar, sensação súbita de pulsação acelerada ou sudorese, ou pele pruriginosa (com comichão) e erupção da pele.
- Níveis elevados de enzimas hepáticas determinados após uma análise ao sangue.

Efeitos secundários com frequência desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):

- Sinais de problemas hepáticos, tais como pele e olhos amarelos, náuseas, perda de apetite, urina de cor escura e fezes de cor clara.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Kineret

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e embalagem exterior após EXP. ou VAL., respetivamente. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2 °C a 8 °C). Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Não deverá utilizar o Kineret se este tiver sido congelado. Uma vez que a seringa tenha sido retirada do frigorífico e atingido a temperatura ambiente (até 25 °C) deve ser utilizada nas próximas 12 horas ou deve ser eliminada.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Kineret

- A substância ativa é o anacinra. Cada seringa graduada pré-cheia contém 100 mg de anacinra.
- Os outros componentes são: ácido cítrico anidro, cloreto de sódio, edetato dissódico di-hidratado, polissorbato 80, hidróxido de sódio e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Kineret e conteúdo da embalagem

Kineret é uma solução injetável límpida, incolor a esbranquiçada e é apresentado pronto a utilizar numa seringa pré-cheia. Pode conter partículas proteicas translúcidas a esbranquiçadas. A presença destas partículas não afeta a qualidade do medicamento.

Apresentações de 1, 7 ou 28 (embalagem múltipla contendo 4 embalagens de 7 seringas pré-cheias) seringas pré-cheias.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

SE-112 76 Estocolmo

Suécia

Este folheto foi revisto pela última vez em

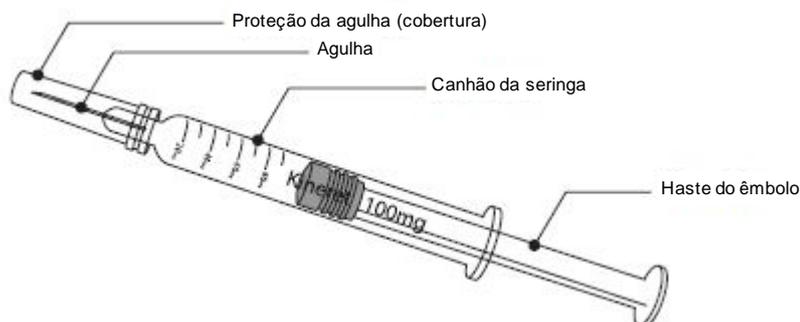
Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

INSTRUÇÕES PARA PREPARAR E ADMINISTRAR UMA INJEÇÃO DE KINERET

Esta secção contém informações sobre como deve injetar o Kineret a si próprio ou à sua criança. É importante salientar que não deve tentar injetar-se a si ou à sua criança se não tiver recebido o devido treino por parte de um médico, enfermeiro ou farmacêutico. Se tiver alguma dúvida sobre a administração da injeção, deve contactar o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico para obter os esclarecimentos necessários.

Como é que você ou outra pessoa que faça a injeção deve utilizar Kineret seringa pré-cheia?

Necessitará de administrar a si próprio ou à sua criança uma injeção diária, sempre à mesma hora e sob a pele. Este processo é conhecido como uma injeção subcutânea.



Equipamento:

Para administrar a si próprio ou à sua criança uma injeção subcutânea irá necessitar de:

- uma seringa pré-cheia de Kineret;
- compressas embebidas em álcool, ou semelhante; e
- uma gaze ou tecido estéril.

O que deve fazer antes de administrar a si próprio ou à sua criança uma injeção subcutânea de Kineret?

1. Retirar a seringa pré-cheia de Kineret do frigorífico.
2. Não agitar a seringa pré-cheia.
3. Verificar a data de validade no rótulo da seringa pré-cheia (EXP.). Não utilizar se a data já tiver expirado, isto é, se já tiver passado o último dia do mês em referência.
4. Verificar o aspeto do Kineret. O Kineret deve ser uma solução límpida, incolor a esbranquiçada. Podem existir algumas partículas proteicas, translúcidas a esbranquiçadas, na solução. A presença destas partículas não afeta a qualidade do medicamento. A solução não deverá ser utilizada se se encontrar descolorada ou turva, ou se estiverem presentes outras partículas que não as translúcidas a esbranquiçadas.
5. Para uma administração mais confortável da injeção, deixar ficar a seringa pré-cheia durante 30 minutos à temperatura ambiente. **Não** aquecer o Kineret de outra forma que não as indicadas (por exemplo no micro-ondas ou em água quente).
6. **Não** retirar a cobertura da seringa até estar pronto para injetar.
7. **Lavar bem as mãos.**

8. Encontrar um local confortável, bem iluminado e colocar tudo o que necessita ao seu alcance.
9. Certifique-se de que sabe qual a dose de Kineret que o seu médico prescreveu; 20 a 90 mg, 100 mg ou superior.
 - Se o seu médico lhe prescreveu uma dose de 100 mg deve continuar para a secção “**Como preparar uma dose de 100 mg**”.
 - Se o seu médico lhe prescreveu uma dose inferior, deve continuar para a secção “**Como preparar uma dose de 20 a 90 mg**”.

Como preparar uma dose de 100 mg

Antes de injetar o Kineret deve seguir os seguintes passos:

1. Segurar no canhão da seringa e remover a cobertura da agulha suavemente sem torcer. Puxar a direita tal como mostrado na **Figura A**. Não tocar na agulha e não empurrar o êmbolo. Deitar fora imediatamente a cobertura da agulha.
2. Pode existir uma pequena bolha de ar no interior da seringa pré-cheia. Não tem de remover a bolha de ar antes da injeção. É inofensivo injetar a solução com a bolha de ar.
3. Poderá agora utilizar a seringa pré-cheia conforme descrito na secção “**Onde deve administrar a injeção?**” e na secção “**Como administrar a injeção?**”.

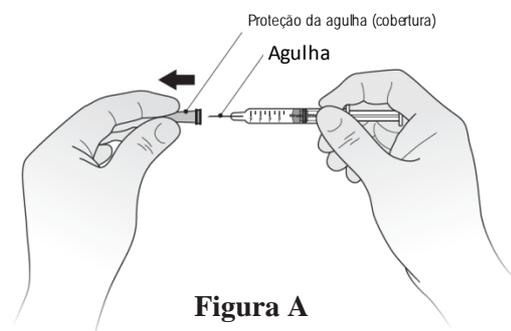


Figura A

Como preparar uma dose de 20 a 90 mg

Antes de injetar o Kineret deve seguir os seguintes passos:

1. Segurar no canhão da seringa e remover a cobertura da agulha suavemente sem torcer. Puxar a direita tal como mostrado na **Figura A**. Não tocar na agulha e não empurrar o êmbolo. Deitar fora imediatamente a cobertura da agulha.
2. Deve posicionar a seringa numa mão com a agulha a apontar diretamente para cima como mostrado na **Figura B**. Coloque o seu polegar na haste do êmbolo e empurre lentamente até ver uma pequena gota de líquido na ponta da agulha.
3. Virar a seringa de modo a que a agulha esteja agora a apontar para baixo. Colocar uma gaze ou tecido estéril numa superfície plana e segurar a seringa por cima dessa superfície com a agulha a apontar para a gaze ou tecido, como mostrado na **Figura C**. Certifique-se de que a agulha não toca na gaze ou no tecido.
4. Colocar o polegar sobre a haste do êmbolo e empurrar lentamente até que a frente do êmbolo atinja a marca da escala da sua dose de Kineret. (O seu médico dir-lhe-á qual a dose que necessita de utilizar.) O líquido ejetado será absorvido pela gaze ou tecido como mostrado na **Figura C**.
5. Se não conseguir obter a dose correta, elimine a seringa e utilize uma nova.
6. Poderá agora utilizar a seringa pré-cheia conforme descrito na secção “**Onde deve administrar a injeção?**” e na secção “**Como administrar a injeção?**”.

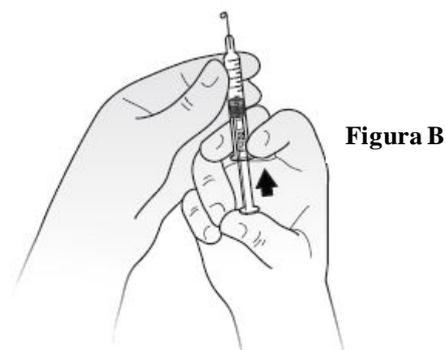


Figura B

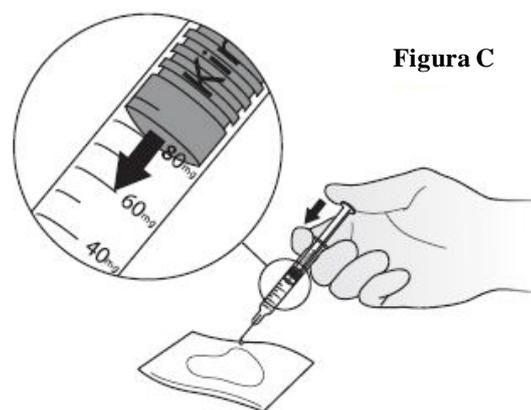


Figura C

Onde deve administrar a injeção?

Os locais ideais para administrar a si próprio ou à sua criança a injeção são (**Ver Figura D**):

- no abdómen (exceto a zona à volta do umbigo);
- na parte superior das coxas;
- nas áreas externas superiores das nádegas; e
- na área externa da parte superior do braço.

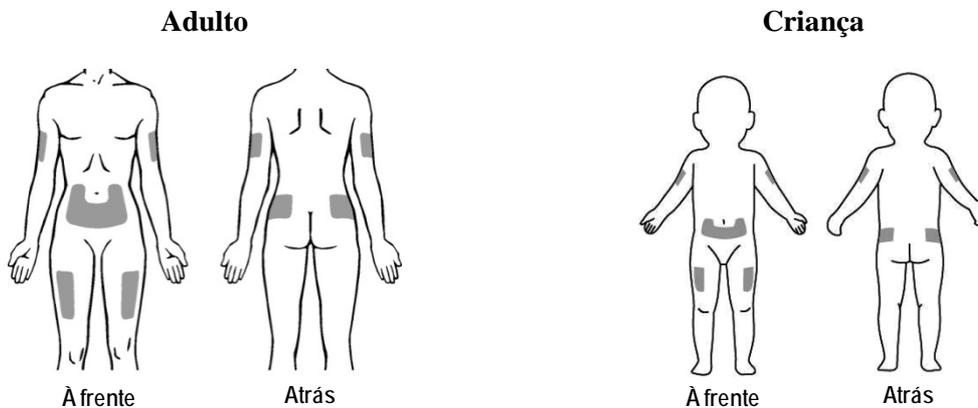


Figura D

Altere os locais onde administra a injeção de forma a não ficar dorido em nenhum deles. Se for outra pessoa a administrar a injeção, esta poderá ser administrada também na parte de trás do braço.

Como administrar a injeção?

1. Desinfetar a pele, limpando com uma compressa embebida em álcool e agarrar a pele entre o dedo polegar e o indicador sem apertar.
2. Espetar a agulha na pele como demonstrado pelo seu enfermeiro ou médico.
3. Injetar o líquido devagar e a uma velocidade constante, segurando sempre a pele entre os dois dedos como na **Figura E**.

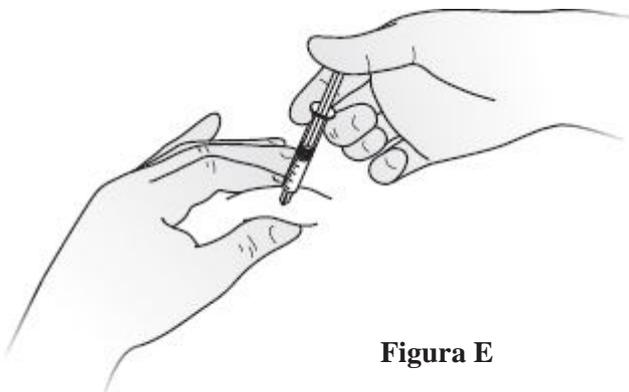


Figura E

4. Após injetar o líquido, retirar a agulha e libertar a pele.
5. Qualquer medicamento não utilizado deve ser eliminado. Cada seringa deverá ser utilizada apenas para uma injeção. Não reutilize uma seringa pois isso pode causar infeção.

Lembre-se

Se tiver algum problema ou dúvida não hesite em contactar o seu médico ou enfermeiro para obter esclarecimentos.

Eliminação das seringas e materiais usados

- Não voltar a colocar a cobertura em agulhas usadas.
- Manter as seringas longe da vista e do alcance das crianças.
- Nunca colocar as seringas pré-cheias usadas no lixo doméstico.
- Se recebeu uma dose inferior a 100 mg ter-lhe-á sido dito para ejetar líquido da seringa para uma gaze ou tecido. Após a injeção, deite fora a gaze ou o tecido molhado com a sua seringa e limpe a superfície com um tecido húmido.
- A seringa pré-cheia usada e qualquer gaze ou tecido com solução de Kineret devem ser eliminados de acordo com os requisitos locais. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.