

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar KINERET de manera segura y efectiva. Consulte la información de prescripción completa de KINERET.

Inyección de KINERET® (anakinra), para uso subcutáneo.
Autorización inicial en los EE. UU.: 2001

-----CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES-----

| | |
|--|---------|
| Indicaciones y uso, DIRA (1.3) | 12/2020 |
| Dosificación y administración, DIRA (2.3) | 12/2020 |
| Advertencias y precauciones, Infecciones graves (5.1) | 12/2020 |
| Advertencias y precauciones, reacciones de hipersensibilidad (5.3) | 12/2020 |

-----INDICACIONES Y USO-----

KINERET es un antagonista receptor de la interleucina-1 indicado para lo siguiente:

Artritis reumatoide (AR)

- Reducción de los signos y síntomas y retraso de la progresión del daño estructural en la artritis reumatoide activa de moderada a grave en pacientes de 18 años o más que no respondieron a 1 o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME). (1.1)

Síndromes periódicos asociados con la criopirina (Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS)

- Tratamiento de la enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal (Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease, NOMID). (1.2)

Deficiencia de antagonista del receptor de Interleukin-1 (Deficiency of Interleukin-1 Receptor Antagonist, DIRA)

- Tratamiento de la deficiencia de antagonista del receptor de Interleukin-1 (DIRA). (1.3)

-----DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN-----

Artritis reumatoide (AR)

- La dosis recomendada de KINERET para el tratamiento de pacientes con artritis reumatoide es de 100 mg/día administrados diariamente mediante inyección subcutánea. La dosis debe administrarse aproximadamente a la misma hora todos los días. (2.1)
- Los médicos deben considerar una dosis de 100 mg de KINERET administrados día por medio para pacientes con AR que padezcan insuficiencia renal grave o enfermedad renal en etapa terminal (definida como depuración de creatinina <30 ml/min, según el cálculo a partir de los niveles de creatinina sérica). (2.4)

Síndromes periódicos asociados con la criopirina (CAPS)

- La dosis inicial recomendada de KINERET es de 1-2 mg/kg por día para los pacientes con NOMID. La dosis puede ajustarse de manera individual hasta un máximo de 8 mg/kg por día para controlar la inflamación activa. (2.2)
- Los médicos deben considerar la administración de la dosis recetada de KINERET día por medio para pacientes con NOMID que padezcan insuficiencia renal grave o enfermedad renal en etapa terminal (definida como depuración de creatinina <30 ml/min, según el cálculo a partir de los niveles de creatinina sérica). (2.4)

Deficiencia del antagonista del receptor de Interleukin-1 (DIRA)

- La dosis inicial recomendada de KINERET es de 1 a 2 mg/kg una vez al día para los pacientes con DIRA. La dosis puede ajustarse de manera individual hasta un máximo de 8 mg/kg por día para controlar la inflamación activa. (2.3)
- Los médicos deben considerar la administración de la dosis recetada de KINERET día por medio para pacientes con DIRA que padezcan insuficiencia renal grave o enfermedad renal en etapa terminal (definida como depuración de creatinina <30 ml/min, según el cálculo a partir de los niveles de creatinina sérica) (2.4)

Consulte la información de prescripción completa para conocer las instrucciones de administración. (2.4)

-----FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES-----

Inyección: 100 mg/0.67 ml de solución en una jeringa precargada de uso único para inyección subcutánea. La jeringa graduada permite dosis de entre 20 mg y 100 mg. (3)

-----CONTRAINDICACIONES-----

Hipersensibilidad conocida a las proteínas derivadas de la *E coli*, KINERET o a cualquier componente del producto. (4)

-----ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES-----

- En la AR, discontinuar el uso si se desarrolla infección grave. En los pacientes con NOMID o DIRA tratados con KINERET, el riesgo de un brote de una enfermedad al discontinuar el tratamiento con KINERET debe sopesarse en función del posible riesgo de continuar con el tratamiento. No iniciar el tratamiento con KINERET en pacientes con infecciones activas. (5.1)
- No se recomienda el uso en combinación con agentes bloqueadores del factor de necrosis tumoral (Tumor Necrosis Factor, TNF). (5.2)
- Se han informado reacciones de hipersensibilidad, incluidas las reacciones anafilácticas y angioedema. Los pacientes con DIRA pueden tener un mayor riesgo de reacciones alérgicas, especialmente en las primeras semanas después de iniciar el tratamiento con KINERET. (5.3)
- Se desconoce el impacto del tratamiento con KINERET en las infecciones activas y/o crónicas, y en el desarrollo de neoplasias malignas. (5.4)
- Las vacunas vivas no deben administrarse de manera simultánea con KINERET. (5.5)
- Los recuentos de neutrófilos deben evaluarse antes de iniciar el tratamiento con KINERET y mientras se administra KINERET, todos los meses durante 3 meses y de allí en adelante una vez por trimestre durante un período de hasta 1 año. (5.6)

-----REACCIONES ADVERSAS-----

Artritis reumatoide (AR)

Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia $\geq 5\%$) son reacciones en el lugar de la inyección, empeoramiento de la artritis reumatoide, infección de las vías respiratorias superiores, dolor de cabeza, náuseas, diarrea, sinusitis, artralgia, síntomas similares a la gripe y dolor abdominal. (6.1)

NOMID

Los EA más frecuentes durante los primeros 6 meses del tratamiento (incidencia $>10\%$) son reacción en el lugar de la inyección, dolor de cabeza, vómitos, artralgia, pirexia y nasofaringitis. (6.2)

DIRA

Los efectos secundarios más frecuentes son infecciones de las vías respiratorias superiores, erupción cutánea, pirexia, enfermedad seudogripal y gastroenteritis. (6.3)

Para informar las PRESUNTAS REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con el Swedish Orphan Biovitrum al 1-866-547-0644 o con la FDA llamando al 1-800-FDA-1088 o a través de www.fda.gov/medwatch.

-----INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS-----

- Se ha observado una tasa mayor de infecciones graves en pacientes con AR tratados con terapia concomitante de KINERET y etanercept que en pacientes tratados con etanercept solo. No se recomienda el uso de KINERET en combinación con agentes bloqueadores del TNF. (7)

-----USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS-----

- Uso pediátrico: KINERET está indicado para su uso en pacientes pediátricos con NOMID y DIRA. (8.4)
- Uso geriátrico: debido a que existe una incidencia más alta de infecciones en la población de edad avanzada en general, se debe tener precaución al tratar a las personas mayores. (8.5)
- Insuficiencia renal: este fármaco es conocido por excretarse principalmente por vía renal y el riesgo de reacciones tóxicas a este fármaco puede ser mayor en pacientes con función renal insuficiente. (8.6)

Consulte el apartado 17 para obtener INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO AL PACIENTE y el etiquetado para el paciente aprobado por la FDA.

Revisado: 12/2020

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA CONTENIDO***1 INDICACIONES Y USO**

- 1.1 Artritis reumatoide activa
- 1.2 Síndromes periódicos asociados con la criopirina (CAPS)
- 1.3 Deficiencia del antagonista del receptor de Interleukin-1 (DIRA)

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Artritis reumatoide activa
- 2.2 Síndromes periódicos asociados con la criopirina (CAPS)
- 2.3 Deficiencia del antagonista del receptor de Interleukin-1 (DIRA)
- 2.4 Insuficiencia renal
- 2.5 Administración

3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES**4 CONTRAINDICACIONES****5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

- 5.1 Infecciones graves
- 5.2 Uso con agentes bloqueadores del TNF
- 5.3 Reacciones de hipersensibilidad
- 5.4 Inmunosupresión
- 5.5 Inmunizaciones
- 5.6 Recuento de neutrófilos

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia de estudios clínicos en la AR
- 6.2 Experiencia de estudios clínicos en NOMID
- 6.3 Experiencia de estudios clínicos en DIRA
- 6.4 Experiencia posterior a la comercialización

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- 7.1 Agentes bloqueadores del TNF

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico
- 8.6 Insuficiencia renal
- 8.7 Insuficiencia hepática

10 SOBREDOSIS**11 DESCRIPCIÓN****12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA**

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.3 Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, insuficiencia de fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

- 14.1 Estudios clínicos en la AR
- 14.2 Estudios clínicos en NOMID
- 14.3 Estudios clínicos en DIRA

15 REFERENCIAS**16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANEJO****17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO AL PACIENTE**

* Las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa no se enumeran.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

1 INDICACIONES Y USO

1.1 Artritis reumatoide activa

KINERET está indicado para la reducción de los signos y síntomas, y el retraso de la progresión del daño estructural en la artritis reumatoide (AR) activa de moderada a grave en pacientes de 18 años o más que no respondieron a 1 o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME). KINERET puede usarse solo o en combinación con FAME que no sean agentes bloqueadores del factor de necrosis tumoral (TNF) (consulte *Advertencias y precauciones [5.2]*).

1.2 Síndromes periódicos asociados con la criopirina (CAPS)

KINERET está indicado para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal (NOMID).

1.3 Deficiencia del antagonista del receptor de la Interleukin-1 (DIRA)

KINERET está indicado para el tratamiento de la deficiencia del antagonista del receptor de Interleukin-1 (DIRA).

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Artritis reumatoide activa

La dosis recomendada de KINERET para el tratamiento de pacientes con artritis reumatoide es de 100 mg/día administrados diariamente mediante inyección subcutánea. Las dosis más altas no produjeron una mayor respuesta. La dosis debe administrarse aproximadamente a la misma hora todos los días.

2.2 Síndromes periódicos asociados con la criopirina (CAPS)

La dosis inicial recomendada de KINERET es de 1-2 mg/kg para los pacientes con NOMID. La dosis puede ajustarse de manera individual hasta un máximo de 8 mg/kg por día para controlar la inflamación activa.

Ajuste las dosis con incrementos de 0.5 a 1 mg/kg. En general, se recomienda la administración de una vez al día, pero la dosis puede dividirse en dos administraciones diarias. Cada jeringa está prevista para un solo uso. Se debe usar una jeringa nueva para cada dosis. Todo lo que quede sin usar de cada dosis debe desecharse.

2.3 Deficiencia del antagonista del receptor de la Interleukin-1 (DIRA)

La dosis inicial recomendada de KineretKINERET es de 1-2 mg/kg una vez al día para los pacientes con DIRA. La dosis puede ajustarse de manera individual hasta un máximo de 8 mg/kg por día para controlar la inflamación activa. Ajuste las dosis con incrementos de 0.5 a 1 mg/kg.

Cada jeringa está prevista para un solo uso. Se debe usar una jeringa nueva para cada dosis. Todo lo que quede sin usar de cada dosis debe desecharse.

2.4 Insuficiencia renal

Los médicos deben considerar la administración de la dosis recetada de KINERET día por medio para pacientes que padezcan insuficiencia renal grave o enfermedad renal en etapa terminal (definida como depuración de creatinina <30 ml/min, según el cálculo a partir de los niveles de creatinina sérica) (consulte *Uso en poblaciones específicas [8.6]*) y *Farmacología clínica [12.3]*).

2.5 Administración

El proveedor de atención médica debe brindar instrucciones sobre el uso apropiado al paciente o cuidador. Los pacientes o cuidadores no deben administrar KINERET hasta que el paciente o cuidador hayan demostrado un conocimiento pleno de los procedimientos y la capacidad de inyectar el producto correctamente. La dosis recetada de KINERET debe administrarse de acuerdo con las instrucciones de uso y las partes no utilizadas deben desecharse. Después de la administración de KINERET, es fundamental seguir el procedimiento correspondiente para desechar las jeringas y el fármaco residual. Consulte el prospecto "Información para el paciente" a fin de obtener instrucciones detalladas sobre la manipulación e inyección de KINERET.

No usar KINERET después de la fecha de vencimiento que se muestra en la caja. Inspeccionar visualmente la solución para detectar partículas y decoloración antes de la administración. Es posible que haya rastros de pequeñas partículas amorfas de proteínas traslúcidas a blancas en la solución. La jeringa precargada no debe usarse si la solución está decolorada o turbia, o si contiene partículas extrañas. Si la cantidad de partículas amorfas de traslúcidas a blancas en una jeringa parece excesiva, no usar esa jeringa.

3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

Inyección: 100 mg/0.67 ml de solución en una jeringa precargada de uso único para inyección subcutánea. La jeringa graduada permite dosis de entre 20 y 100 mg.

4 CONTRAINDICACIONES

KINERET está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a proteínas derivadas de la *E. coli*, KINERET o cualquier componente del producto (consulte *Reacciones de hipersensibilidad [5.3]*).

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Infecciones graves

KINERET se ha asociado con un aumento de la incidencia de infecciones graves (2 %) frente al placebo (<1 %) en ensayos clínicos en AR. La administración de KINERET en la AR debe discontinuarse si un paciente desarrolla una infección grave. En los pacientes con NOMID y DIRA tratados con KINERET, el riesgo de un brote de una enfermedad al discontinuar el tratamiento con KINERET debe sopesarse en función del posible riesgo de continuar con el tratamiento. No se debe iniciar el tratamiento con KINERET en pacientes con infecciones activas. Aún no se ha evaluado la seguridad y eficacia de KINERET en pacientes inmunosuprimidos o en pacientes con infecciones crónicas.

Los fármacos que afectan el sistema inmunológico mediante el bloqueo del factor de necrosis tumoral (TNF) se han asociado con un mayor riesgo de la reactivación de la tuberculosis (TB) latente. Es posible que los fármacos como KINERET, que bloquean la IL-1, aumenten el riesgo de TB o de otras infecciones oportunistas o atípicas. Los proveedores de atención médica deben seguir las pautas actuales de los Centros para el control y la prevención de enfermedades (Centers for Disease Control, CDC) tanto para evaluar como para tratar posibles infecciones por tuberculosis latentes antes de iniciar la terapia con KINERET.

5.2 Uso con agentes bloqueadores del TNF

En un estudio de 24 semanas de terapia concomitante de KINERET y etanercept en pacientes con AR, la tasa de infecciones graves en el grupo combinado (7 %) fue más alta que en el de etanercept solo (0 %). La combinación de KINERET y etanercept no produjo tasas de respuesta de ACR más altas en comparación con etanercept solo (consulte *Estudios clínicos [14]*). No se recomienda el uso de KINERET en combinación con agentes bloqueadores del TNF.

5.3 Reacciones de hipersensibilidad

Se han informado reacciones de hipersensibilidad, incluidas reacciones anafilácticas y angioedema con KINERET. Si se produce una reacción de hipersensibilidad grave, la administración de KINERET debe discontinuarse y se debe iniciar la terapia apropiada.

KINERET es la forma recombinante de IL-1Ra que carecen los pacientes con DIRA. Los pacientes con DIRA pueden tener un mayor riesgo de reacciones alérgicas, especialmente en las primeras semanas después de iniciar el tratamiento con KINERET. Se debe supervisar estrechamente a los pacientes durante este periodo. Si se produce una reacción alérgica grave, se debe iniciar el tratamiento adecuado y considerar la interrupción de KINERET.

5.4 Inmunosupresión

Se desconoce el impacto del tratamiento con KINERET en las infecciones activas y/o crónicas, y en el desarrollo de neoplasias malignas (consulte *Reacciones adversas* [6]).

5.5 Inmunizaciones

En un ensayo clínico controlado con placebo (n = 126), no se detectó diferencia en la respuesta de anticuerpos antitetánicos entre los grupos de tratamiento con KINERET y placebo cuando la vacuna con toxoides de difteria/tétano se administró de forma concomitante con KINERET. No hay datos disponibles sobre los efectos de la vacunación con otros antígenos inactivados en pacientes que reciben KINERET. No hay datos disponibles sobre los efectos de las vacunas vivas o la transmisión secundaria de infecciones con vacunas vivas en pacientes que reciben KINERET. Por lo tanto, las vacunas vivas no deben administrarse de manera simultánea con KINERET.

5.6 Recuento de neutrófilos

Es posible que los pacientes que reciben KINERET experimenten un descenso en los recuentos de neutrófilos. Por lo tanto, los recuentos de neutrófilos deben evaluarse antes de iniciar el tratamiento con KINERET y mientras se administra KINERET, todos los meses durante 3 meses y de allí en adelante una vez por trimestre durante un periodo de hasta 1 año.

En los estudios controlados con placebo, el 8 % de los pacientes con AR que recibían KINERET tuvieron descensos en los recuentos de neutrófilos de al menos un grado de toxicidad de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en comparación con el 2 % del grupo de control con placebo. Nueve pacientes tratados con KINERET (0.4 %) experimentaron neutropenia (ANC <1 x 10⁹/l). Esto se analiza en mayor detalle en la sección *Reacciones adversas* (6): *Eventos hematológicos sección* (6.1).

De 43 pacientes con NOMID seguidos hasta por 60 meses, 2 pacientes experimentaron neutropenia que se resolvió con el tiempo durante el tratamiento continuado con KINERET. (Consulte *Reacciones adversas* [6.2]).

6 REACCIONES ADVERSAS

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y posiblemente no reflejen las tasas observadas en la práctica clínica.

6.1 Experiencia de estudios clínicos en la AR

Las reacciones adversas más graves fueron las siguientes:

- Infecciones graves – (consulte *Advertencias y precauciones* [5.1])
- Neutropenia, particularmente cuando se utiliza en combinación con agentes bloqueadores del TNF.

Las reacciones adversas más frecuentes con KINERET son las reacciones en el lugar de la inyección. Estas reacciones fueron el motivo más frecuente de retiro de los estudios.

Los datos descritos en el presente reflejan la exposición a KINERET en 3025 pacientes, incluidos 2124 expuestos durante al menos 6 meses y 884 expuestos durante al menos un año. Los estudios 1 y 4 usaron la dosis recomendada de 100 mg por día. Los pacientes estudiados eran representativos de la población general de pacientes con artritis reumatoide.

Reacciones en el lugar de la inyección

El evento adverso relacionado con el tratamiento informado sistemáticamente y con mayor frecuencia asociado a KINERET es la reacción en el lugar de la inyección (injection-site reaction, ISR). En los estudios 1 y 4, el 71 % de los pacientes desarrolló una ISR, que se informó generalmente en las primeras 4 semanas de terapia. La mayoría de las ISR se informaron como leves (72.6 % leves, 24.1 % moderadas y 3.2 % graves). Las ISR generalmente duraban de 14 a 28 días y se caracterizaban por 1 o más de las siguientes características: eritema, equimosis, inflamación y dolor.

Infecciones

En los estudios 1 y 4 combinados, la incidencia de infección fue del 39 % en los pacientes tratados con KINERET y del 37 % en los pacientes tratados con placebo durante los primeros 6 meses de tratamiento ciego. La incidencia de infecciones graves en los estudios 1 y 4 fue del 2 % en los pacientes tratados con KINERET y del 1 % en los pacientes tratados con placebo durante 6 meses. La incidencia de infecciones graves en 1 año fue del 3 % en los pacientes tratados con KINERET y del 2 % en los pacientes que recibieron placebo. Estas infecciones consistieron principalmente en eventos bacterianos tales como celulitis, neumonía e infecciones óseas y articulares. La mayoría de los pacientes (73 %) continuó con el fármaco del estudio una vez que la infección se resolvió. No se informaron infecciones oportunistas graves. Los pacientes con asma parecieron tener un mayor riesgo de desarrollar infecciones graves al ser tratados con KINERET (8 de 177 pacientes, 4.5 %) en comparación con el placebo (0 de 50 pacientes, 0 %).

En los estudios de extensión abiertos, la tasa general de infecciones graves se mantuvo estable con el tiempo y fue similar a la observada en los ensayos controlados. En los estudios clínicos y la experiencia posterior a la comercialización, se observaron casos de infecciones oportunistas que incluían agentes patógenos micóticos, micobacterianos y bacterianos. Las infecciones se observaron en todos los sistemas de órganos y se informaron en pacientes que recibían KINERET solo o en combinación con agentes inmunosupresores.

En los pacientes que recibían KINERET y etanercept hasta por 24 semanas, la incidencia de infecciones graves fue del 7 %. Las infecciones más frecuentes consistieron en neumonía bacteriana (4 casos) y celulitis (4 casos). Un paciente con fibrosis pulmonar y neumonía murió debido a insuficiencia respiratoria.

Neoplasias malignas

Entre los 5300 pacientes con AR tratados con KINERET en ensayos clínicos durante una media de 15 meses (aproximadamente 6400 años-paciente de tratamiento), se observaron 8 linfomas para una tasa de 0.12 casos/100 años-paciente. Esto es 3.6 veces más que la tasa de linfomas prevista en la población general, según la base de datos de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (Surveillance, Epidemiology and End Results, SEER) del Instituto Nacional del Cáncer³. Se informó un aumento en la tasa de linfomas, de hasta varias veces, en la población de AR, y podría aumentar más en pacientes con una actividad más grave de la enfermedad. Se observaron treinta y siete neoplasias malignas que no eran linfomas. De estas, las más frecuentes fueron de mama, del sistema respiratorio y del sistema digestivo. Se observaron 3 melanomas en el estudio 4 y su extensión abierta a largo plazo, por encima del caso único previsto. No se conoce la implicancia de este hallazgo. Si bien es posible que los pacientes con AR, particularmente aquellos con enfermedad altamente activa, tengan mayor riesgo (de hasta varias veces) de desarrollo de linfoma, se desconoce la función de los bloqueadores de IL-1 en el desarrollo de neoplasias malignas.

Eventos hematológicos

En los estudios con KINERET controlados con placebo, el 8 % de los pacientes que recibían KINERET tuvo descensos en los recuentos de leucocitos totales de al menos un grado de toxicidad de la OMS, en comparación con el 2 % de los pacientes que recibían placebo. Nueve pacientes tratados con KINERET (0.4 %) desarrollaron neutropenia (ANC <1 x 10⁹/l). El 9 % de los pacientes que recibieron KINERET tuvo aumentos del porcentaje diferencial de eosinófilos de al menos un grado de toxicidad de la OMS, en comparación con el 3 % de los pacientes que recibieron placebo. De los pacientes tratados de forma concomitante con KINERET y etanercept, el 2 % desarrolló neutropenia (ANC <1 x 10⁹/l). Durante la neutropenia, un paciente desarrolló celulitis, que se resolvió con terapia de antibióticos. El 2 % de los pacientes que recibían KINERET experimentó descensos de plaquetas, todos de grado de toxicidad uno de la OMS, en comparación con el 0 % de los pacientes que recibían placebo.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han informado reacciones de hipersensibilidad con KINERET, incluidas reacciones anafilácticas, angioedema, urticaria, erupción y prurito.

Inmunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe un potencial de inmunogenicidad. En los estudios 1 y 4, de los cuales existen datos disponibles de hasta 36 meses, el 49 % de los pacientes exhibió un resultado positivo de anticuerpos de unión anti-anakinra en uno o más puntos temporales usando un ensayo de biosensor. De los 1615 pacientes con datos disponibles en la Semana 12 o después, 30 (2 %) exhibieron un resultado positivo de anticuerpos neutralizantes en un bioensayo basado en células. De los 13 pacientes con datos de seguimiento disponibles, 5 pacientes mantuvieron el resultado positivo para los anticuerpos neutralizantes al final de los estudios. No se observó correlación entre el desarrollo de anticuerpos y los eventos adversos.

La detección de la formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad de los ensayos. Además, es posible que la incidencia observada de la positividad de anticuerpos (incluidos los anticuerpos neutralizantes) en un ensayo esté afectada por varios factores, incluida la manipulación de la muestra, los medicamentos concomitantes y las enfermedades subyacentes. Por estos motivos, es posible que la comparación de la incidencia de los anticuerpos a KINERET con la incidencia de los anticuerpos a otros productos resulte engañosa.

Lípidos

Se observaron elevaciones del colesterol en algunos pacientes tratados con KINERET.

Otros eventos adversos

La Tabla 1 refleja los eventos adversos de los estudios 1 y 4 que se produjeron con una frecuencia de $\geq 5\%$ en pacientes tratados con KINERET en un período de 6 meses.

Tabla 1: Porcentaje de pacientes con AR que informaron eventos adversos (estudios 1 y 4)

| Término preferido | Placebo (n = 733) | KINERET 100 mg/día (n = 1565) |
|--|----------------------|-------------------------------------|
| Reacción en el lugar de la inyección | 29 % | 71 % |
| Empeoramiento de la AR | 29 % | 19 % |
| Infecciones de las vías respiratorias superiores | 17 % | 14 % |
| Dolor de cabeza | 9 % | 12 % |
| Náuseas | 7 % | 8 % |
| Diarrea | 5 % | 7 % |
| Sinusitis | 7 % | 7 % |
| Artralgia | 6 % | 6 % |
| Síntomas similares a la gripe | 6 % | 6 % |
| Dolor abdominal | 5 % | 5 % |

6.2 Experiencia de estudios clínicos en NOMID

Los datos descritos en el presente reflejan un estudio abierto en 43 pacientes con NOMID expuestos a KINERET por hasta 60 meses, lo que suma una exposición total de 159.8 años-paciente.

Los pacientes fueron tratados con una dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día y una dosis de mantenimiento promedio de 3-4 mg/kg/día ajustados según la gravedad de la enfermedad. Entre los pacientes pediátricos con NOMID, las dosis de hasta 7.6 mg/kg/día se mantuvieron hasta por 15 meses.

Hubo 24 eventos adversos graves (EAG) informados en 14 de los 43 pacientes tratados. El tipo más común de EAG informado fueron infecciones (consulte *Advertencias y precauciones [5.1]*). Cinco EAG se relacionaron con punción lumbar, que era parte del procedimiento del estudio.

No hubo discontinuaciones permanentes del tratamiento del estudio debido a EA. Las dosis se ajustaron en 5 pacientes debido a EA. Todos fueron aumentos de dosis en relación con brotes de la enfermedad.

La frecuencia de los informes de EA fue más alta durante los primeros 6 meses de tratamiento. La incidencia de EA no aumentó con el tiempo y no surgieron nuevos tipos de EA.

Los EA informados con mayor frecuencia durante los primeros 6 meses del tratamiento (incidencia $>10\%$) fueron reacción en el lugar de la inyección (ISR), dolor de cabeza, vómitos, artralgia, pirexia y nasofaringitis (Tabla 2).

Los EA informados con mayor frecuencia durante el período del estudio de 60 meses, calculados como la cantidad de eventos/años-paciente de exposición fueron artralgia, dolor de cabeza, pirexia, infección de las vías respiratorias superiores, nasofaringitis y erupción.

Los perfiles de EA para los diferentes grupos etarios <2 años, 2-11 años y 12-17 años correspondieron al perfil de EA para pacientes ≥ 18 años, a excepción de infecciones y síntomas relacionados, que fueron más frecuentes en los pacientes <2 años.

Infecciones

La tasa de informes de infecciones fue más alta durante los primeros 6 meses de tratamiento (2.3 infecciones/años-paciente) en comparación con después de los primeros 6 meses (1.7 infecciones/años-paciente). Las infecciones más frecuentes fueron infección de las vías respiratorias superiores, sinusitis, infecciones de oído y nasofaringitis.

No hubo muertes ni discontinuaciones permanentes del tratamiento debido a infecciones. En un paciente, la administración de KINERET se interrumpió temporalmente durante una infección y en 5 pacientes la dosis de KINERET aumentó debido a brotes de la enfermedad asociados a infecciones. Trece infecciones en 7 pacientes fueron clasificadas como graves y la más frecuente fue neumonía y gastroenteritis que se produjeron en 3 y 2 pacientes, respectivamente. No se informaron infecciones oportunistas graves.

La frecuencia de los informes de infecciones fue más alta en los pacientes <12 años de edad.

Eventos hematológicos

Después del inicio del tratamiento con KINERET, se informó neutropenia en 2 pacientes. Uno de estos pacientes experimentó una infección de las vías respiratorias superiores y una otitis media. Ambos episodios de neutropenia se resolvieron con el tiempo tras el tratamiento continuado con KINERET.

Reacciones en el lugar de la inyección

En total, se informaron 17 reacciones en el lugar de la inyección (ISR) en 10 pacientes durante el período del estudio de 60 meses. De las 17 ISR, 11 (65 %) se produjeron durante el primer mes y 13 (76 %) se informaron durante los primeros 6 meses. No se informaron ISR después del año 2 de tratamiento. La mayoría de las ISR se informaron como leves (76 % leves, 24 % moderadas). Ningún paciente discontinuó de manera permanente o temporal el tratamiento con KINERET debido a reacciones en el lugar de la inyección.

Inmunogenicidad

No se evaluó la inmunogenicidad de KINERET en los pacientes con NOMID.

Tabla 2. Eventos adversos emergentes del tratamiento más frecuentes (>10 % de los pacientes) durante los primeros 6 meses del tratamiento con KINERET

| Término preferido | Población de seguridad (N = 43) Exposición total en años-paciente = 20.8 | |
|--------------------------------------|---|-----------------------------------|
| | N (%) | Cantidad de eventos/años-paciente |
| Reacción en el lugar de la inyección | 7 (16.3 %) | 0.5 |
| Dolor de cabeza | 6 (14.0 %) | 0.7 |
| Vómitos | 6 (14.0 %) | 0.6 |
| Artralgia | 5 (11.6 %) | 0.6 |
| Pirexia | 5 (11.6 %) | 0.4 |
| Nasofaringitis | 5 (11.6 %) | 0.3 |

Las reacciones adversas más frecuentes producidas después del primer período de tratamiento de 6 meses con KINERET (hasta 60 meses de tratamiento) incluyeron las siguientes: artralgia, dolor de cabeza, pirexia, infección de las vías respiratorias superiores, nasofaringitis y erupción.

6.3 Experiencia en estudios clínicos con DIRA

Los datos de seguridad descritos en esta sección reflejan la exposición a KINERET en 9 pacientes con DIRA tratados durante un máximo de 10 años en un estudio de evolución natural (estudio 17-1-0016. La mayoría de los pacientes recibieron una dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día y, a partir de entonces, las dosis se ajustaron individualmente para alcanzar una dosis eficaz estable. La dosis más alta administrada fue de 7.5 mg/kg/día. En general, el perfil de seguridad observado en pacientes con DIRA tratados con KINERET fue coherente con el perfil de seguridad de los pacientes con NOMID.

Hubo 16 eventos adversos graves (EAG) reportados en 4 de los 9 pacientes tratados. El tipo más común de EAG reportado (5 eventos en 2 pacientes) fueron infecciones (*consulte Advertencias y precauciones [5.1]*).

Los acontecimientos adversos más frecuentes en pacientes con DIRA fueron infecciones de las vías respiratorias superiores, exantema, pirexia, enfermedad seudogripal y gastroenteritis

No hubo discontinuaciones permanentes del tratamiento de KINERET debido a EA.

Infecciones

Hubo 16 infecciones en 5 pacientes (tasa de reporte: 0.28 infecciones/paciente al año). Las infecciones más frecuentes fueron infecciones de las vías respiratorias superiores, celulitis y gastroenteritis.

Reacciones de hipersensibilidad

Un paciente con DIRA tuvo un evento grave de urticaria el día 10 del tratamiento con KINERET [*ver Advertencias y precauciones (5.3)*].

Reacciones en el lugar de la inyección

Hubo un reporte de dolor en el lugar de la inyección, que no causó la interrupción del tratamiento con KINERET.

6.4 Experiencia posterior a la comercialización

Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante el uso de KINERET posterior a la autorización. Debido a que estas reacciones son informadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible calcular de manera confiable su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos hepato biliares:

- Elevaciones de las transaminasas.
- Hepatitis no infecciosas.

Eventos hematológicos:

- Trombocitopenia, incluida la trombocitopenia severa (es decir, recuentos de plaquetas $<10 \times 10^9/l$).

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

No se realizaron estudios de interacciones farmacológicas en sujetos humanos. Los estudios toxicológicos y toxicocinéticos en ratas no demostraron ninguna alteración en la depuración o el perfil toxicológico del metotrexato o KINERET cuando los dos agentes se administraron juntos.

7.1 Agentes de bloqueo del TNF

Se ha observado una tasa mayor de infecciones graves en pacientes tratados con terapia concomitante de KINERET y etanercept que en pacientes tratados con etanercept solo (*consulte Advertencias y precauciones [5.2]*). El dos por ciento de los pacientes tratados de forma concomitante con KINERET y etanercept desarrolló neutropenia ($ANC <1 \times 10^9/l$). No se recomienda el uso de KINERET en combinación con agentes bloqueadores del TNF.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de riesgos

Los datos disponibles de estudios retrospectivos e informes de caso sobre el uso de KINERET en mujeres embarazadas son insuficientes para identificar un riesgo asociado con el fármaco de defectos congénitos importantes, aborto espontáneo, o eventos adversos para la madre o el feto. Existen riesgos para la madre y el feto asociados con la artritis reumatoide activa o con los síndromes periódicos asociados con la criopirina (CAPS). En estudios de reproducción en animales, la administración por vía subcutánea de anakinra en ratas y conejas preñadas durante la organogénesis no mostró ningún indicio de daño fetal con dosis de hasta 25 veces la dosis humana máxima recomendada (maximum recommended human dose, MRHD).

Se desconoce el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de fondo de defecto congénito, pérdida, y otros resultados adversos. En la población general de EE. UU., el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y de aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es de 2 a 4 % y 15 a 20 %, respectivamente.

Consideraciones clínicas

Riesgo asociado con la enfermedad para la madre y/o para el embrión/feto

Los datos publicados sugieren que el riesgo de resultados adversos del embarazo en mujeres con artritis reumatoide o CAPS se asocia con un aumento en la actividad de la enfermedad. Los resultados adversos del embarazo incluyen parto prematuro (antes de las 37 semanas de gestación), bajo peso al nacer (<2500 gramos), y tamaño pequeño para la edad gestacional al nacer.

Datos

Datos relativos a seres humanos

En los datos disponibles de estudios retrospectivos e informes de caso de los embarazos expuestos a la anakinra, no se ha identificado un aumento en la frecuencia o un patrón de defectos congénitos, aborto espontáneo, o resultados adversos para la madre o el feto. Se informaron 23 embarazos expuestos a la anakinra en un estudio retrospectivo, multicéntrico e internacional sobre resultados del embarazo con inhibidores de la interleucina-1. Hubo 21 recién nacidos vivos y sanos, 1 aborto espontáneo y 1 bebé con agenesia renal izquierda. La tasa de fondo estimada de anomalías renales detectadas es de 0.2 a 2 % en todos los recién nacidos. En otro estudio retrospectivo, se informaron 10 embarazos expuestos a la anakinra de mujeres con CAPS. Hubo 9 recién nacidos vivos, 1 aborto espontáneo y 1 muerte fetal en un embarazo gemelar. El gemelo que sobrevivió nació sano. En general, con estos datos, no se puede establecer o excluir definitivamente ningún riesgo asociado con la anakinra durante el embarazo. Las limitaciones metodológicas de estos datos incluyen el tamaño pequeño de las muestras y la imposibilidad para los cofundadores de controlar, por ejemplo, el momento de exposición al fármaco, la enfermedad subyacente de la madre y el uso de medicamentos concomitantes.

Datos relativos a animales

Los estudios de reproducción en animales se realizaron en ratas y conejas. En estudios de desarrollo embrionario, la anakinra se administró durante el período de la organogénesis en dosis subcutáneas de 12.5, 50 y 200 mg/kg/día a ratas preñadas desde el día de gestación (gestation day, GD) 7 al 17, y a conejas preñadas desde el GD 6 al 18. En estos estudios, la anakinra en dosis de hasta 25 veces la MRHD (sobre la base de mg/kg como dosis subcutáneas maternas de hasta 200 mg/kg/día) no reveló evidencia de daño al feto.

8.2 Lactancia

Resumen de riesgos

No hay datos sobre la presencia de la anakinra en la leche de seres humanos ni en la de animales o sobre los efectos en la producción de leche. Los datos publicados disponibles de un pequeño estudio retrospectivo y de informes de caso posteriores a la comercialización no establecen una asociación entre el uso materno de la anakinra durante la lactancia y los efectos adversos en los bebés lactantes. Los datos clínicos limitados durante la lactancia impiden determinar de manera clara el riesgo de KINERET en un bebé durante la lactancia. Por lo tanto, los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia deben considerarse junto con la necesidad clínica de la madre de recibir KINERET y junto con cualquier efecto adverso posible de KINERET o de la afección subyacente materna en el lactante.

8.4 Uso pediátrico

Enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal (Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease, NOMID)

El estudio NOMID incluyó a 36 pacientes pediátricos: 13 menores de 2 años, 18 de entre 2 y 11 años, y 5 de entre 12 y 17 años. Se administró una dosis inicial de KINERET subcutánea de 1-2 mg/kg/día en todos los grupos etarios. Una dosis de mantenimiento promedio de 3-4 mg/kg/día fue adecuada para mantener la respuesta clínica en todo el estudio, independientemente de la edad, aunque en ocasiones se necesitó una dosis más alta para pacientes con una afección más grave. La jeringa precargada no admite la administración de dosis inferiores a 20 mg.

Deficiencia del antagonista del receptor de Interleukin-1 (DIRA)

El estudio en pacientes tratados con DIRA incluyó a 9 pacientes pediátricos (edad de 1 mes a 9 años al inicio del tratamiento con KINERET). La mayoría de los pacientes recibieron una dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día. Se administraron dosis de hasta 7.5 mg/kg/día. La jeringa precargada no admite la administración de dosis inferiores a 20 mg.

Artritis reumatoide juvenil (ARJ)

No se ha establecido la seguridad y eficacia de KINERET en el tratamiento de pacientes pediátricos con artritis reumatoide juvenil (ARJ). KINERET se estudió en un único ensayo multicéntrico, ciego y aleatorizado en 86 pacientes con ARJ; de 2 a 17 años de curso poliarticular que recibieron una dosis de 1 mg/kg subcutáneo todos los días, hasta una dosis máxima de 100 mg. Los 50 pacientes que alcanzaron una respuesta clínica después de la preinclusión abierta de 12 semanas fueron aleatorizados para recibir KINERET (25 pacientes) o placebo (25 pacientes), administrados a diario durante 16 semanas adicionales. Un subconjunto de estos pacientes continuó el tratamiento abierto con KINERET hasta por 1 año en un estudio de extensión complementario. En estos estudios se observó un perfil de evento adverso similar al observado en pacientes adultos con AR. Los datos del estudio son insuficientes para demostrar la eficacia y, por lo tanto, KINERET no se recomienda para el uso pediátrico en la ARJ.

8.5 Uso geriátrico

Un total de 752 pacientes con AR ≥ 65 años de edad, incluidos 163 pacientes ≥ 75 años de edad fueron estudiados en ensayos clínicos. No se observaron diferencias en la seguridad o efectividad entre estos pacientes y pacientes más jóvenes, pero no se puede descartar una mayor sensibilidad en algunas personas mayores. Debido a que existe una mayor incidencia de infecciones en la población de edad avanzada en general, se debe tener precaución al tratar a las personas mayores.

Este fármaco es conocido por excretarse principalmente por vía renal y el riesgo de reacciones tóxicas puede ser mayor en pacientes con función renal insuficiente.

8.6 Insuficiencia renal

Este fármaco es conocido por excretarse principalmente por vía renal y el riesgo de reacciones tóxicas puede ser mayor en pacientes con función renal insuficiente (consulte *Farmacología clínica* [12.3]).

8.7 Insuficiencia hepática

No se realizaron estudios formales que examinen la farmacocinética de KINERET administrado por vía subcutánea en pacientes con insuficiencia hepática.

10 SOBREDOSIS

No hubo casos de sobredosis informados con KINERET en los ensayos clínicos de AR o NOMID. En los ensayos en septicemia, no se observaron toxicidades graves atribuidas a KINERET cuando se administró con una media de dosis calculadas de hasta 35 veces las dosis administradas a pacientes con AR durante un período de tratamiento de 72 horas.

11 DESCRIPCIÓN

KINERET (anakinra) es una forma recombinante y no glicosilada del antagonista receptor de la interleucina-1 (IL-1Ra) humana. KINERET difiere de la IL-1Ra humana nativa en que incorpora un único residuo de metionina en el amino-terminal. KINERET consiste en 153 aminoácidos y posee un peso molecular de 17.3 kilodaltons. Se produce mediante tecnología de ADN recombinante usando un sistema de expresión bacteriana de *E. coli*.

KINERET se suministra en jeringas de vidrio de uso único precargadas con agujas calibre 29 como solución estéril transparente, de incolora a blanca y sin conservantes para la administración subcutánea (SC) diaria. Es posible que la solución contenga rastros de pequeñas partículas proteicas amorfas de traslúcidas a blancas. Cada jeringa de vidrio precargada contiene lo siguiente: 0.67 ml (100 mg) de anakinra en una solución (pH 6.5) que contiene ácido cítrico anhidro (1.29 mg), EDTA disódico (0.12 mg), polisorbato 80 (0.70 mg), y cloruro de sodio (5.48 mg) en agua para inyección, USP.

La jeringa precargada contiene una cubierta externa de plástico rígida para la aguja, unida a una cubierta interna de la aguja. Los componentes de la jeringa o cubierta de la aguja no están fabricados de látex de caucho natural.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

KINERET bloquea la actividad biológica de la IL-1 alfa y beta al inhibir de manera competitiva la unión de la IL-1 al receptor tipo I de la interleucina-1 (IL-1RI), que se expresa en una amplia variedad de tejidos y órganos.

La producción de IL-1 se induce en la respuesta a estímulos inflamatorios y media en diversas respuestas fisiológicas, incluidas las respuestas inflamatorias e inmunológicas. La IL-1 posee una amplia gama de actividades, incluida la degradación de cartílagos mediante la inducción de la pérdida rápida de proteoglicanos, además de la estimulación de la resorción ósea. Los niveles de la IL-1Ra presente naturalmente en la membrana y el líquido sinovial en pacientes con AR no son suficientes para competir con la elevada cantidad de IL-1 producida a nivel local.

Las mutaciones espontáneas del gen CIAS1/NLRP3 se han identificado en la mayoría de los pacientes con síndromes periódicos asociados con la criopirina, tales como NOMID. CIAS1/NLRP3 codifica la criopirina, un componente del inflamasoma. El inflamasoma activado produce la maduración proteolítica y la secreción de IL-1 β , que posee una función importante en la inflamación sistémica y en las manifestaciones de la NOMID.

DIRA es una enfermedad autoinflamatoria monogénica autosómica recesiva causada por mutaciones en el gen *IL1RN* que provoca la pérdida de secreción del antagonista del receptor de la interleukin-1 (IL-1Ra). La deficiencia de IL-1Ra da lugar a una señalización proinflamatoria de IL-1 α e IL-1 β sin oposición que provoca inflamación sistémica con afectación cutánea y ósea.

12.3 Farmacocinética

La biodisponibilidad absoluta de KINERET después de la inyección en bolo subcutáneo de 70 mg en sujetos sanos (n = 11) es del 95 %. En sujetos con AR, las concentraciones máximas plasmáticas de KINERET se produjeron de 3 a 7 horas después de la administración subcutánea de KINERET en dosis clínicamente relevantes (1 a 2 mg/kg; n = 18); la semivida terminal varió de 4 a 6 horas. En pacientes con AR, no se observó una acumulación imprevista de KINERET después de dosis subcutáneas diarias hasta por 24 semanas.

La influencia de las covariables demográficas en la farmacocinética de KINERET se estudió usando los análisis de farmacocinética de la población que abarcaron a 341 pacientes que recibieron una inyección subcutánea diaria de KINERET en dosis de 30, 75 y 150 mg hasta por 24 semanas. La depuración estimada de KINERET aumentó con el incremento de la depuración de creatinina y el peso corporal. Después del ajuste para la depuración de creatinina y el peso corporal, el sexo y la edad no eran factores considerables para la depuración plasmática media.

En pacientes con NOMID, con una mediana de dosis SC de 3 mg/kg una vez al día y una mediana de tiempo en tratamiento de 3.5 años, la mediana (intervalo) de exposición sérica en estado estacionario de anakinra fue de $C_{\text{máx}}$ 3628 (655-8511) ng/ml (n = 16) y $C_{24\text{h}}$ 203 (53-1979) ng/ml (n = 16). La mediana (intervalo) de semivida de la anakinra fue de 5.7 (3.1-28.2) horas (n = 12). No hubo diferencias evidentes con el sexo.

Pacientes con insuficiencia renal: la depuración plasmática media de KINERET en sujetos con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina de 50 a 80 ml/min) y moderada (depuración de creatinina de 30 a 49 ml/min) se redujo en un 16 % y un 50 %, respectivamente. En los casos de insuficiencia renal grave y enfermedad renal en etapa terminal (depuración de creatinina <30 ml/min¹), la depuración plasmática media se redujo en un 70 % y un 75 %, respectivamente. Menos del 2.5 % de la dosis administrada de KINERET se eliminó por hemodiálisis o por diálisis peritoneal continua ambulatoria. En función de estas observaciones, se debe considerar un cambio en el cronograma de dosis para los sujetos con insuficiencia renal grave o enfermedad renal en etapa terminal (consulte *Dosificación y administración* [2.2]).

Pacientes con disfunción hepática: no se realizaron estudios formales que examinen la farmacocinética de KINERET administrado por vía subcutánea en pacientes con insuficiencia hepática.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis e incapacidad de fertilidad

No se realizaron estudios en animales a largo plazo para evaluar el potencial carcinogénico de KINERET. KINERET no produjo efectos en la fertilidad ni en los índices de rendimiento reproductivo en ratas macho y hembra con dosis subcutáneas de hasta 200 mg/kg/día (aproximadamente 25 veces la MRHD sobre la base de mg/kg).

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Estudios clínicos en la AR

La seguridad y eficacia de KINERET se evaluó en tres ensayos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo de 1790 pacientes ≥ 18 años de edad con artritis reumatoide (AR) activa. Se realizó un cuarto estudio adicional para evaluar la seguridad. En los ensayos de eficacia, KINERET se estudió en combinación con otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME), excepto agentes bloqueadores del factor de necrosis tumoral (TNF) (estudios 1 y 2) o como monoterapia (estudio 3).

El estudio 1 involucró a 899 pacientes con AR activa que habían recibido una dosis estable de metotrexato (MTX) (de 10 a 25 mg/semana) durante al menos 8 semanas. Todos los pacientes tenían al menos 6 articulaciones hinchadas/con dolor y 9 articulaciones sensibles, y una tasa de proteína C reactiva (PCR) de ≥ 1.5 mg/dl o una tasa de sedimentación de eritrocitos (erythrocyte sedimentation rate, ESR) de ≥ 28 mm/h. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir KINERET o placebo, además de sus dosis estables de MTX. Los primeros 501 pacientes fueron evaluados para detectar signos y síntomas de AR activa. Los 899 pacientes fueron evaluados para detectar la progresión del daño estructural.

El estudio 2 evaluó a 419 pacientes con AR activa que habían recibido MTX durante al menos 6 meses, incluida una dosis estable (de 15 a 25 mg/semana) durante al menos 3 meses consecutivos antes de la inscripción. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir placebo o una de cinco dosis de KINERET subcutáneo todos los días durante 12 a 24 semanas además de las dosis estables de MTX.

El estudio 3 evaluó a 472 pacientes con AR activa y tenía criterios de inclusión similares al estudio 1, excepto que estos pacientes no habían recibido FAME durante las 6 semanas previas o durante el estudio. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir KINERET o placebo. Los pacientes no habían recibido FAME antes o habían fallado en la respuesta a no más de 3 FAME.

El estudio 4 fue un ensayo aleatorizado, controlado con placebo, diseñado para evaluar la seguridad de KINERET en 1414 pacientes que recibieron diferentes medicamentos concomitantes para su AR, incluidas algunas terapias con FAME, además de pacientes que no habían recibido FAME. Los agentes bloqueadores del TNF, etanercept e infliximab, se excluyeron específicamente. Los FAME concomitantes incluían MTX, sulfasalazina, hidroxicloroquina, oro, penicilamina, leflunomida y azatioprina. A diferencia de los estudios 1, 2 y 3, también se inscribió a pacientes propensos a infecciones debido a un antecedente de enfermedad subyacente como neumonía, asma, diabetes controlada y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (consulte *Reacciones adversas* [6]).

En los estudios 1, 2 y 3, la mejora de los signos y síntomas de la AR se evaluó usando los criterios de respuesta del American College of Rheumatology (ACR) (ACR₂₀, ACR₅₀, ACR₇₀). En estos estudios, los pacientes tratados con KINERET tenían más probabilidades de alcanzar una ACR₂₀ o una magnitud de respuesta mayor (ACR₅₀ y ACR₇₀) que los pacientes tratados con placebo (Tabla 3). Las tasas de respuesta al tratamiento no difirieron en función del sexo o grupo étnico. Los resultados de los puntajes de los componentes de ACR en el estudio 1 se muestran en la Tabla 4.

La mayoría de las respuestas clínicas, tanto en pacientes que recibían placebo como en pacientes que recibían KINERET se produjeron dentro de las 12 semanas de la inscripción.

Tabla 3: Porcentaje de pacientes con respuestas de ACR en los estudios 1 y 3

| Respuesta | Estudio 1 (pacientes con MTX) | | Estudio 3 (sin FAME) | | |
|-------------------|-------------------------------|------------------------------|----------------------|---------------------|----------------------|
| | Placebo (n = 251) | KINERET 100 mg/día (n = 250) | Placebo (n = 119) | KINERET | |
| | | | | 75 mg/día (n = 115) | 150 mg/día (n = 115) |
| ACR ₂₀ | | | | | |
| Mes 3 | 24 % | 34 % ^a | 23 % | 33 % | 33 % |
| Mes 6 | 22 % | 38 % ^c | 27 % | 34 % | 43 % ^a |
| ACR ₅₀ | | | | | |
| Mes 3 | 6 % | 13 % ^b | 5 % | 10 % | 8 % |
| Mes 6 | 8 % | 17 % ^b | 8 % | 11 % | 19 % ^a |
| ACR ₇₀ | | | | | |
| Mes 3 | 0 % | 3 % ^a | 0 % | 0 % | 0 % |
| Mes 6 | 2 % | 6 % ^a | 1 % | 1 % | 1 % |

^a p < 0.05, KINERET frente a placebo

^b p < 0.01, KINERET frente a placebo

^c p < 0.001, KINERET frente a placebo

Tabla 4: Mediana de puntajes de componentes de ACR en el estudio 1

| Parámetro (mediana) | Placebo/MTX (n = 251) | | KINERET/MTX 100 mg/día (n = 250) | |
|---|-----------------------|-------|----------------------------------|-------|
| | Inicio | Mes 6 | Inicio | Mes 6 |
| Resultados informados por el paciente | | | | |
| Índice de discapacidad ^a | 1.38 | 1.13 | 1.38 | 1.00 |
| Evaluación global del paciente ^b | 51.0 | 41.0 | 51.0 | 29.0 |
| Dolor ^b | 56.0 | 44.0 | 63.0 | 34.0 |
| Medidas objetivo | | | | |
| ESR (mm/h) | 35.0 | 32.0 | 36.0 | 19.0 |
| PCR (mg/dl) | 2.2 | 1.6 | 2.2 | 0.5 |
| Evaluaciones del médico | | | | |
| Articulaciones sensibles/dolorosas ^c | 20.0 | 11.0 | 23.0 | 9.0 |
| Evaluación global del médico ^b | 59.0 | 31.0 | 59.0 | 26.0 |
| Articulaciones inflamadas ^d | 18.0 | 10.5 | 17.0 | 9.0 |

^a Cuestionario de evaluación de salud; 0 = óptimo, 3 = peor; incluye ocho categorías: vestirse y arreglarse, levantarse, comer, caminar, higiene, alcance, agarre y actividades.

^b Escala análoga visual; 0 = óptimo, 100 = peor

^c Escala de 0 a 68

^d Escala de 0 a 66

Se llevó a cabo un estudio de 24 semanas en 242 pacientes con AR activa que recibían terapia de base de metotrexato, quienes fueron aleatorizados para recibir etanercept solo o bien la combinación de KINERET y etanercept. La tasa de respuesta de ACR₅₀ fue del 31 % para los pacientes tratados con la combinación de KINERET y etanercept, y del 41 % para los pacientes tratados con etanercept solo, lo que indica que la combinación no añade un beneficio por sobre el etanercept solo. Las infecciones graves aumentaron con la combinación en comparación con el etanercept solo (consulte *Advertencias y precauciones [5.1]*).

En el estudio 1, el efecto de KINERET sobre la progresión del daño estructural se evaluó al medir el cambio desde el inicio hasta el mes 12 en el puntaje de Sharp total (Total Sharp Score, TSS) modificado y sus subcomponentes, el puntaje de erosión y el puntaje de reducción del espacio articular (joint space narrowing, JSN)². Las radiografías de las manos/muñecas y antepiés se obtuvieron al inicio, a los 6 meses y a los 12 meses, y los puntajes fueron obtenidos por evaluadores que desconocían el grupo de tratamiento. Se observó una diferencia entre el placebo y KINERET para el cambio en TSS, el puntaje de erosión (PE) y el puntaje JSN a los 12 meses (Tabla 5).

Tabla 5: Media de cambios radiográficos en 12 meses en el estudio 1

| | Placebo/MTX (N = 450) | | KINERET 100 mg/día /MTX (N = 449) | | Intervalo de confianza del 95 %* | Valor de p** |
|---------|-----------------------|------------------|-----------------------------------|------------------|----------------------------------|--------------|
| | Inicio | Cambio al mes 12 | Inicio | Cambio al mes 12 | | |
| TSS | 52 | 2.6 | 50 | 1.7 | 0.9 [0.3, 1.6] | <0.001 |
| Erosión | 28 | 1.6 | 25 | 1.1 | 0.5 [0.1, 1.0] | 0.024 |
| JSN | 24 | 1.1 | 25 | 0.7 | 0.4 [0.1, 0.7] | <0.001 |

* Diferencias e intervalos de confianza del 95 % para las diferencias en los puntajes de cambio entre placebo/MTX y KINERET/MTX

** Según la prueba de suma de rangos de Wilcoxon.

El índice de discapacidad del Cuestionario de evaluación de salud (HAQ) se administró mensualmente durante los primeros seis meses y trimestralmente a partir de entonces durante el estudio 1. Los resultados de salud fueron evaluados a través del cuestionario de formulario abreviado 36 (Short Form-36, SF-36). Los datos después de un año sobre el HAQ en el estudio 1 demostraron más mejoras con KINERET que con placebo. El puntaje de resumen del componente físico (physical component summary, PCS) del SF-36 también demostró más mejoras con KINERET que con placebo, pero no el resumen del componente mental (mental component summary, MCS).

14.2 Estudios clínicos en NOMID

La eficacia de KINERET se evaluó en un estudio prospectivo, a largo plazo, abierto y no controlado que incorporaba un período de retiro en un subconjunto de 11 pacientes. Este estudio incluyó a 43 pacientes con NOMID de 0.7 a 46 años de edad tratados hasta por 60 meses. Los pacientes recibieron una dosis inicial de KINERET de 1-2.4 mg/kg de peso corporal. Durante el estudio, la dosis se ajustó con incrementos de 0.5 hasta 1 mg/kg hasta un máximo especificado por el protocolo de 10 mg/kg diarios, ajustados para controlar los signos y síntomas de la enfermedad. La dosis máxima estudiada en realidad fue de 7.6 mg/kg/día. La dosis de mantenimiento promedio fue de 3 a 4 mg/kg por día. En general, la dosis se administró una vez al día, pero para algunos pacientes, la dosis se dividió en dos administraciones diarias para un mejor control de la actividad de la enfermedad.

Los síntomas de NOMID se evaluaron con un puntaje de suma de síntomas registrados en diario (Diary Symptom Sum Score, DSSS) específicos de la enfermedad, que incluía los síntomas prominentes de la enfermedad fiebre, erupción, dolor de las articulaciones, vómitos y dolor de cabeza. Además, se controlaron los niveles de suero amiloide A (serum amyloid A, SAA), PCRhs y ESR. Los cambios en los parámetros clínicos y de laboratorio desde el inicio hasta los meses 3 a 6 y desde el mes 3 (antes del retiro) hasta el final del período de retiro se evaluaron en el subconjunto de pacientes que se retiraron. Los cambios calculados desde el inicio en el DSSS se resumen hasta el mes 60 en la Tabla 6. Los resultados coincidieron en todos los subgrupos, incluida la edad, el sexo, la presencia de mutación de CIAS1 y el fenotipo de la enfermedad. Las mejoras se produjeron en todos los síntomas individuales de la enfermedad que conforman el DSSS (Tabla 7) y también en los marcadores séricos de la inflamación. Para los 11 pacientes que atravesaron la fase de retiro, los síntomas de la enfermedad y los marcadores séricos de inflamación empeoraron después del retiro y respondieron inmediatamente al restablecimiento de la terapia con KINERET. Tras el retiro del tratamiento, la mediana de tiempo hasta cumplir el criterio de brote de la enfermedad fue de 5 días.

Tabla 6. Cambio estimado con respecto al inicio en DSSS en pacientes con NOMID (N = 29)

| Punto temporal | Cambio de media estimado con respecto al inicio en el DSSS* | Intervalo de confianza del 95 % |
|----------------|---|---------------------------------|
| Mes 3-6 | -3.5 | -3.7 a -3.3 |
| Mes 12 | -3.6 | -3.9 a -3.3 |
| Mes 36 | -3.5 | -3.8 a -3.2 |
| Mes 60 | -3.5 | -3.8 a -3.1 |

*El valor inicial de la media (DE) fue de 4.5 (3.2)

Tabla 7. Puntajes de síntomas clave de diario individual por visita (población ITT con diario)

| Visita (mes) | Cantidad de pacientes | Puntaje de fiebre* | Puntaje de erupción* | Puntaje de dolor en las articulaciones* | Puntaje de vómitos* | Puntaje de dolor de cabeza* |
|--------------|-----------------------|--------------------|----------------------|---|---------------------|-----------------------------|
| Inicio | 29 | 0.5 (0.8) | 1.9 (1.1) | 1.2 (1.1) | 0.1 (0.2) | 0.9 (1.0) |
| 1 | 28 | 0.1 (0.1) | 0.3 (0.5) | 0.2 (0.3) | 0.0 (0.0) | 0.2 (0.3) |
| 3 | 26 | 0.1 (0.2) | 0.1 (0.2) | 0.2 (0.4) | 0.0 (0.1) | 0.1 (0.2) |
| 6 | 25 | 0.0 (0.1) | 0.1 (0.1) | 0.2 (0.4) | 0.0 (0.1) | 0.2 (0.3) |
| 12 | 24 | 0.1 (0.1) | 0.1 (0.2) | 0.1 (0.2) | 0.0 (0.1) | 0.1 (0.2) |
| 36 | 19 | 0.0 (0.2) | 0.0 (0.2) | 0.1 (0.3) | 0.0 (0.0) | 0.2 (0.6) |
| 60 | 15 | 0.0 (0.0) | 0.1 (0.3) | 0.3 (0.7) | 0.0 (0.0) | 0.1 (0.3) |

*media (DE)

El tratamiento con KINERET también pareció estar asociado con la mejora o la estabilidad de las evaluaciones de otras manifestaciones de la NOMID, tales como SNC, audiograma y datos de agudeza visual, hasta el mes 60.

14.3 Estudios clínicos con DIRA

La seguridad y la eficacia de KINERET fueron evaluadas en un estudio de evolución natural a largo plazo que incluyó a 9 pacientes con DIRA (de 1 mes a 9 años de edad al inicio del tratamiento con KINERET) tratados con KINERET durante un máximo de 10 años. Todos los pacientes tenían DIRA genéticamente confirmado. La dosis inicial de KINERET fue de 1 a 2 mg/kg/día en los 6 pacientes para los que se reportó la dosis. La dosis se ajustó individualmente para alcanzar una dosis eficaz estable para controlar la inflamación activa. La dosis máxima de KINERET estudiada fue de 7.5 mg/kg/día. En la última visita durante el primer período de tratamiento con KINERET, la dosis osciló entre 2.2 y 6.1 mg/kg/día. La remisión inflamatoria se definió como la consecución de todos los criterios siguientes: CRP \leq 5 mg/l, sin pustulosis, sin enfermedad ósea inflamatoria y sin uso concomitante de glucocorticosteroides. Los 9 pacientes lograron la remisión inflamatoria mientras recibían el tratamiento con KINERET.

15 REFERENCIAS

1. Cockcroft DW y Gault HM. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16:31-41.
2. Sharp JT, Young DY, Bluhm GB, et ál. How many joints in the hands and wrists should be included in a score of radiologic abnormalities used to assess rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum.* 1985; 28:1326-1335.
3. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Database (SEER) Program. SEER Incidence Crude Rates, 11 Registries, 1992-1999.

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANEJO

KINERET se suministra en jeringas de vidrio precargadas para un solo uso, con agujas calibre 29 y sin conservantes. Cada jeringa de vidrio precargada contiene 100 mg de anakinra por cada 0.67 ml. La jeringa completa contiene 100 mg de anakinra. KINERET se dispensa en un paquete de suministro de jeringas de 4 x 7 que contiene 28 jeringas (NDC 66658-234-28). KINERET también se dispensa en un paquete de suministro de jeringas de 1 x 7 que contiene 7 jeringas (NDC 66658-234-07).

Almacenamiento

KINERET debe almacenarse en refrigerador entre 2 °C a 8 °C (36 °F a 46 °F). **NO FREEZAR NI AGITAR.** No exponer a la luz.

Solo con receta.

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO AL PACIENTE

Aconseje al paciente que lea el etiquetado para el paciente aprobado por la FDA (Información para pacientes e Instrucciones de uso).

Indicar a los pacientes y sus cuidadores la dosificación y administración apropiada de KINERET, y entregar a todos los pacientes el prospecto "Información para el paciente e instrucciones de uso". Si bien esta información para el paciente y las instrucciones de uso brinda información sobre el producto y su uso, no tiene como fin reemplazar las consultas habituales entre el paciente y el proveedor de atención médica. Se debe evaluar la capacidad de inyección por vía subcutánea para garantizar la debida administración de KINERET. Informar totalmente a los pacientes y cuidadores sobre la importancia de una eliminación apropiada y las precauciones contra la reutilización de agujas, jeringas y fármaco. Se debe poner a disposición del paciente un recipiente resistente a las perforaciones para la eliminación de las jeringas usadas. El recipiente completo debe desecharse de acuerdo con las instrucciones suministradas por el proveedor de atención médica.

Infecciones: informar a los pacientes que es posible que KINERET reduzca la capacidad del sistema inmunológico de combatir las infecciones. Recordar a los pacientes la importancia de comunicarse con el médico si desarrollan cualquier síntoma de infección.

Reacciones en el lugar de la inyección: los médicos deben explicar a los pacientes que prácticamente un cuarto de los pacientes del ensayo clínico experimentaron una reacción en el lugar de la inyección. Es posible que las reacciones en el lugar de la inyección incluyan dolor, eritema, hinchazón, prurito, hematoma, masa, inflamación, dermatitis, edema, urticaria, vesículas, calor y hemorragia. Informar a los pacientes y a sus cuidadores que la jeringa precargada debe retirarse del refrigerador y dejarse a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de la inyección. Los pacientes deben tomar precauciones para evitar la inyección en una zona que esté inflamada o enrojecida. Toda reacción persistente debe informarse al médico que receta.

Reacciones alérgicas o a fármacos: Informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de las reacciones alérgicas y otras reacciones adversas a fármacos, y las medidas apropiadas que deben tomar si experimentan cualquiera de estos signos y síntomas. Informar a los pacientes con DIRA y a sus cuidadores de que los pacientes con DIRA pueden tener un mayor riesgo de reacciones alérgicas, especialmente en las primeras semanas de tratamiento, y que deben ser controlados estrechamente.



Fabricado por:

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
SE-112 76 Estocolmo, Suecia
N.º de licencia de los EE. UU. 1859

© Swedish Orphan Biovitrum AB (publ). Todos los derechos reservados.

El producto, su elaboración y/o su uso pueden estar protegidos por una o más patentes de los EE. UU., incluidos los n.º de patente de los EE. UU. 6,599,873 y 6,858,409, y también por otras patentes o patentes pendientes.

PP-4480