Inmunomodulador. Polipéptido recombinante antagonista del receptor de la interleuquina-1 (IL-1), producido en células de *Escherichia coli*. Anakinra inhibe la acción biológica de la IL-1 bloqueando competitivamente la unión de la IL-1 con su receptor, que se expresa en numerosas células. La IL-1 es una citoquina proinflamatoria implicada en la patogenia de diferentes enfermedades reumáticas, especialmente en aquellas con un componente autoinflamatorio.

USO CLÍNICO

Está indicado en adolescentes, niños y lactantes a partir de los 8 meses de edad, con un peso corporal de 10 kg o superior, para el tratamiento de los síndromes periódicos asociados a la criopirina (CAPS) (**A**):

- Enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal (NOMID) / síndrome articular, cutáneo y neurológico infantil crónico (CINCA).
- Síndrome de Muckle-Wells (MWS).
- Síndrome autoinflamatorio familiar por frío (FCAS).

También está indicado en adolescentes, niños y lactantes a partir de los 8 meses de edad con un peso corporal de 10 kg o superior para el tratamiento de la enfermedad de Still, incluida la artritis idiopática juvenil sistémica (AIJS) y la enfermedad de Still de inicio en el adulto (ESIA), con manifestaciones sistémicas activas de actividad moderada a alta de la enfermedad, o en pacientes con actividad continuada de la enfermedad tras el tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o glucocorticoides (**A**).

DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN

- **CAPS:** adolescentes, niños y lactantes a partir de los 8 meses de edad, con un peso corporal de 10 kg o superior: la dosis inicial recomendada en todos los subtipos de CAPS es de 1-2 mg/kg/día en inyección subcutánea. La dosis de mantenimiento se diferencia si son CAPS leves que normalmente puede controlarse adecuadamente manteniendo la dosis inicial recomendada (1-2 mg/kg/día) o bien CAPS graves, en los que puede ser necesario un aumento de la dosis en los primeros 1-2 meses, en función de la respuesta terapéutica. La dosis de mantenimiento habitual en los CAPS graves es de 3-4 mg/kg/día, que puede ajustarse hasta un máximo de 8 mg/kg/día.
- Enfermedad de Still: con un peso de 50 kg o superior es de 100 mg/día mediante inyección subcutánea. En pacientes con un peso inferior a 50 kg las dosis se administrarán en función del peso corporal, con una dosis inicial de 1-2 mg/kg/día.

Administración: la dosis se debe administrar a la misma hora del día y se recomienda la rotación del lugar de la inyección. Se suministra en una jeringa graduada precargada que permite administrar dosis de entre 20 y 100 mg. Dado que la dosis mínima es de 20 mg, la jeringa no es apta para pacientes pediátricos con un peso corporal inferior a 10 kg. Se debe atemperar la jeringa precargada sin agitarla antes de usarse.

Insuficiencia renal: no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (ClCr 60-89 ml/min). Se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada (ClCr 30-59 ml/min). En pacientes con insuficiencia renal grave (ClCr <30 ml/min) o enfermedad renal terminal, incluida diálisis, se debe considerar la administración de la dosis prescrita de anakinra en días alternos.

Insuficiencia hepática: no ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B). Debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática grave.

CONTRAINDICACIONES

- No debe administrarse anakinra a pacientes con hipersensibilidad al principio activo, a alguno de sus excipientes o a proteínas derivadas de *E. coli*.
- Tampoco debe utilizarse en pacientes con insuficiencia renal grave, infección activa o neutropenia grave.

PRECAUCIONES

- **Reacciones alérgicas:** se han descrito reacciones alérgicas frente a anakinra, incluyendo reacciones anafilácticas y angioedema. En caso de producirse una reacción alérgica grave deberá interrumpirse la administración de anakinra e iniciar tratamiento apropiado. La cubierta de la aguja de la jeringa precargada contiene caucho natural (un derivado del látex), que puede provocar reacciones alérgicas.
- **Acontecimientos hepáticos** en los pacientes con enfermedad de Still se producen de forma predominante durante el primer mes de tratamiento. Se debe considerar la realización sistemática de análisis de las enzimas hepáticas durante el primer mes, especialmente si el paciente tiene factores predisponentes o presenta síntomas que indiquen disfunción hepática.
- **Infecciones:** la administración de anakinra se ha asociado a una mayor incidencia de infecciones comparado con placebo. Debe administrarse con precaución en pacientes con historial de infecciones recurrentes o inmunodeprimidos. En caso de infección grave se recomienda suspender el tratamiento con anakinra; la mayoría de pacientes pueden reiniciarlo una vez controlada la infección. Aunque no se ha asociado a la reactivación de tuberculosis latente, se recomienda la realización de una prueba de tuberculina (PPD) o QuantiFERON® previo al inicio del tratamiento.
- **Otros tratamientos con antirreumáticos** se han asociado a una reactivación de la hepatitis B. Se debe realizar un estudio de hepatitis vírica en los pacientes, conforme a las directrices publicadas, antes de iniciar el tratamiento.
- **Neutropenia:** la administración de anakinra se ha relacionado con neutropenia en algunos pacientes. Se recomienda valorar el recuento de neutrófilos antes de empezar el tratamiento con anakinra y mientras dure su administración, inicialmente cada mes y posteriormente cada 3 meses. En pacientes que presenten neutropenia se interrumpirá la administración de anakinra.
- **Vacunas:** no se recomienda administrar vacunas con microorganismos vivos durante el tratamiento con anakinra.
- **Acontecimientos pulmonares** (enfermedad intersticial pulmonar, proteinosis alveolar pulmonar e hipertensión pulmonar), principalmente en pacientes pediátricos con enfermedad de Still tratada con inhibidores de IL-6 e IL-1, incluido anakinra.

- **Inmunosupresión:** en pacientes con neoplasias malignas preexistentes no se recomienda el uso de anakinra.
- La **administración conjunta** de anakinra y etanercept u otros antagonistas del TNF-α no está recomendada.
- **Contiene sodio**, menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis de 100 mg; esto es, esencialmente, exento de sodio.

EFECTOS SECUNDARIOS

Se describen solo los frecuentes (1-10%), muy frecuentes (>10%) o de relevancia clínica; el resto, consultar ficha técnica. El perfil de seguridad en los pacientes pediátricos es similar al observado en la población adulta, sin que se observaran nuevas reacciones adversas clínicamente relevantes.

Muy frecuentes: cefalea, reacción en el lugar de inyección, aumento de los niveles sanguíneos de colesterol.

Frecuentes: infecciones graves, neutropenia, trombocitopenia.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- En los ensayos clínicos en adultos no se han observado interacciones entre anakinra y otros medicamentos, incluyendo antiinflamatorios no esteroideos, corticoides y fármacos modificadores de enfermedad (como metotrexato).
- No se recomienda el uso concomitante de anakinra y antagonistas del TNF.
- Al iniciar o terminar el tratamiento con anakinra en pacientes que estén recibiendo sustratos CYP450 con un índice terapéutico estrecho, puede ser pertinente considerar la monitorización del efecto terapéutico o la concentración de estos productos, y puede ser necesario el ajuste individualizado de la dosis del medicamento.

DATOS FARMACÉUTICOS

Excipientes: citrato sódico, cloruro sódico, edetato de disodio, polisorbato 80, hidróxido sódico, agua para inyectables.

Conservación: en nevera (entre 2 °C y 8 °C), sin congelar y protegido de la luz. Para su uso ambulatorio, puede sacarse de la nevera durante 12 horas a temperatura no superior a 25 °C (tras este periodo, el producto no debe ponerse nuevamente en la nevera y debe desecharse).

BIBLIOGRAFÍA

- Fichas técnicas del Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS-CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [consultado el 11/11/2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html
- Aksentijevich I, Masters SL, Ferguson PJ, *et al*. An autoinflammatory disease with deficiency of the interleukin-1-receptor antagonist. N Engl J Med. 2009;360(23):2426-37.
- Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, *et al*. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety

monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. Arthritis Care Res (Hoboken). 2011;63(4):465-82.
- Blanch J, Monfort J. ReumaMecum. Barcelona: Publicaciones Permanyer; 2006.
- Lepore L, Paloni G, Caorsi R, *et al*. Follow-up and quality of life of patients with cryopyrin-associated periodic syndromes treated with Anakinra. J Pediatr. 2010;157(2):310-5.

Fecha de actualización: noviembre de 2020.

La información disponible en cada una de las fichas del Pediamécum ha sido revisada por el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría y se sustenta en la bibliografía citada. Estas fichas no deben sustituir en ningún caso a las aprobadas para cada medicamento por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).