

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Kineret 100 mg/0,67 ml injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver graderte ferdigfylte sprøyte inneholder 100 mg anakinra* per 0,67 ml (150 mg/ml).

* Human interleukin-1 reseptorantagonist (r-metHuIL-1ra) produsert i *Escherichia coli*-celler ved rekombinant DNA-teknikk.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjon).

Klar, fargeløs til hvit injeksjonsvæske, oppløsning. Kan inneholde små mengder produktrelaterte delvis gjennomsiktige-til-hvite amorfe partikler.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Kineret er indisert i kombinasjon med metotreksat for behandling av symptomer hos voksne med revmatoid artritt (RA) som ikke oppnår tilstrekkelig effekt med metotreksat alene.

Kineret er indisert hos voksne, ungdommer, barn og spedbarn som er 8 måneder eller eldre, og har en kroppsvekt på 10 kg eller mer, for behandling av cryopyrinassosierte periodiske syndromer (CAPS) inkludert:

- Neonatal-onset multisystem inflammatorisk sykdom (NOMID)/kronisk infantilt nevrologisk, kutant, artikulært syndrom (CINCA)
- Muckle-Wells syndrom (MWS)
- Familiær kulde autoinflammatorisk syndrom (FCAS)

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Kineret bør initieres og følges opp av spesialist med erfaring i diagnostisering og behandling av henholdsvis revmatoid artritt (RA) og CAPS.

Dosering

RA: Voksne

Den anbefalte dosen av Kineret er 100 mg gitt én gang daglig ved subkutan injeksjon. Dosen bør gis på omtrent samme tid hver dag.

CAPS: Voksne, ungdommer, barn og spedbarn som er 8 måneder eller eldre med en kroppsvekt på 10 kg eller mer.

Startdose:

Den anbefalte startdosen i alle CAPS-undertyper er 1-2 mg/kg/dag ved subkutan injeksjon. Den terapeutiske responsen gjenspeiles hovedsakelig ved en reduksjon av kliniske symptomer, slik som

feber, utslett, leddsmerter og hodepine, men også ved en reduksjon av inflammatoriske serummarkører (CRP/SAA-nivåer) eller forekomst av oppblussinger.

Vedlikeholdsdose ved mild CAPS (FCAS, mild MWS):

Pasientene kontrolleres vanligvis godt ved opprettholdelse av den anbefalte startdosen (1-2 mg/kg/dag).

Vedlikeholdsdose ved alvorlig CAPS (MWS og NOMID/CINCA):

Doseøkninger kan bli nødvendige innen 1-2 måneder basert på terapeutisk respons. Den vanlige vedlikeholdsdosen ved alvorlig CAPS er 3-4 mg/kg/dag, som kan justeres til maksimum 8 mg/kg/dag. I tillegg til evaluering av kliniske symptomer og inflammatoriske markører ved alvorlig CAPS anbefales undersøkelser av sentralnervesystemet for inflammasjoner, inkludert det indre øret (MRI eller CT, lumbalpunksjon og audiologi) og øynene (oftalmologiske undersøkelser) etter en innledende 3-måneders behandling, og deretter etter hver 6. måned, inntil effektive behandlingsdoser har blitt identifisert. Når pasienter er godt klinisk kontrollert, kan overvåkning av sentralnervesystemet og oftalmologisk overvåkning gjennomføres årlig.

Eldre populasjon (≥ 65 år)

Ingen dosetilpasning er nødvendig hos RA-pasienter. Dosering og administrasjon er den samme som for voksne, 18 til 64 år gamle.

For tiden tilgjengelige data hos eldre CAPS-pasienter er begrenset. Ingen dosejusteringer forventes å være nødvendige.

Pediatrik populasjon (< 18 år)

RA: Sikkerhet og effekt av Kineret hos barn med RA (juvenil idiopatisk artritt, JIA) i alderen 0 til 18 år har ikke blitt fastslått.

CAPS: Dosering og administrasjon hos barn og spedbarn som er 8 måneder eller eldre, og med en kroppsvekt på 10 kg eller mer er den samme som for en voksen CAPS-pasient, basert på kroppsvekt. Det finnes ingen tilgjengelige data hos barn under alderen 8 måneder.

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh Class B). Kineret skal brukes med forsiktighet hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Nedsatt nyrefunksjon

Kineret må ikke brukes hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ($CL_{cr} < 30$ ml/min) (se pkt. 4.3). Ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med svakt nedsatt nyrefunksjon (CL_{cr} 50 til 80 ml/min). Kineret bør brukes med forsiktighet hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (CL_{cr} 30 til 50 ml/min) da tilstrekkelig data mangler.

Administrasjonsmåte

Kineret administreres som subkutane injeksjoner.

Kineret leveres i graderte ferdigfylte sprøyter klare til bruk. Den graderte ferdigfylte sprøyten gjør det mulig med doser på mellom 20 og 100 mg. Siden minimumsdosen er 20 mg, er sprøyten ikke egnet for pediatriske pasienter med en kroppsvekt på under 10 kg. Den ferdigfylte sprøyten skal ikke ristes. For instruksjoner vedrørende bruk og håndtering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

For å unngå ubehag på injeksjonsstedet bør injeksjonsstedet varieres. Hvis du har en reaksjon på injeksjonsstedet kan nedkjøling av injeksjonsstedet, oppvarming av injeksjonsvæsken, bruk av kalde pakninger (før og etter injeksjonen) og bruk av topiske kortikosteroider og antihistaminer etter injeksjonen lindre tegn og symptomer.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt 6.1 eller overfor proteiner fra *E. coli*.

Kineret må ikke brukes til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ($CL_{cr} < 30$ ml/min) (se pkt. 4.2).

Behandling med Kineret må ikke initieres hos pasienter med nøytropeni ($ANC < 1,5 \times 10^9/l$) (se pkt. 4.4).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Allergiske reaksjoner

I mindre vanlige tilfeller er det rapportert om allergiske reaksjoner inkludert anafylaktiske reaksjoner og angioødem. De fleste av disse reaksjonene var makulopapulære eller urtikarielle utslett.

Hvis en alvorlig allergisk reaksjon oppstår, bør Kineret seponeres og annen passende behandling igangsettes.

Hepatiske hendelser

I kliniske studier hos RA- og CAPS-pasienter har det i sjeldne tilfeller blitt observert forbigående økning i leverenzymmer. Økningene har ikke blitt forbundet med tegn eller symptomer på hepatocellulær skade. Etter markedsføring har det blitt rapportert om isolerte tilfeller som indikerer ikke-infeksiøs hepatitt. Hepatiske hendelser etter markedsføring har hovedsakelig blitt rapportert hos pasienter som har predisponerende faktorer, dvs. en sykehistorie med forhøyning i transaminaser før start av Kineretbehandlingen.

Effektiviteten og sikkerheten til Kineret hos pasienter med $ASAT/ALAT > 1,5$ x øvre normalnivå har ikke blitt evaluert.

Alvorlige infeksjoner

Kineret har blitt assosiert med økt insidens av alvorlige infeksjoner (1,8 %) sammenlignet med placebo (0,7 %) hos RA-pasienter. Hos et lite antall pasienter med astma, var forekomsten av alvorlige infeksjoner høyere hos pasienter som fikk Kineret (4,5 %) sammenlignet med pasienter som fikk placebo (0 %), disse infeksjonene var for det meste tilknyttet luftveiene.

Sikkerhet og effekt av Kineretbehandling hos pasienter med kroniske og alvorlige infeksjoner har ikke blitt evaluert.

Kineretbehandling skal ikke initieres hos pasienter med aktive infeksjoner. Kineretbehandling avbrytes hos RA-pasienter hvis en alvorlig infeksjon utvikler seg. Hos Kineret-behandlede CAPS-pasienter er det fare for at sykdommen blusser opp når Kineretbehandlingen avbrytes. Dette skal tas med i vurderingen om å avbryte behandlingen med Kineret ved en alvorlig infeksjon.

Leger bør utvise forsiktighet når Kineret gis til pasienter med tidligere tilbakevendende infeksjoner eller underliggende tilstander som gjør dem utsatt for infeksjoner.

Sikkerheten til Kineret hos individer med latent tuberkulose er ukjent. Det har vært rapporter om tilfeller av tuberkulose hos pasienter som mottar flere biologiske og anti-inflammatoriske behandlingsregimer. Pasienter skal screenes for latent tuberkulose før initiering av Kineretbehandling. De tilgjengelige medisinske retningslinjene skal også tas med i vurderingen.

Andre anti-revmatiske behandlinger har blitt assosiert med hepatitt B-reakivering. Derfor skal screening for virushepatitt utføres i samsvar med offentliggjorte retningslinjer, også før start av behandling med Kineret.

Nøytropeni

Injeksjon av Kineret var vanligvis forbundet med nøytropeni ($ANC < 1,5 \times 10^9/l$) i placebo-kontrollerte studier i RA, og tilfeller av nøytropeni har blitt observert hos CAPS-pasienter. For mer informasjon om nøytropeni, se pkt. 4.8.

Behandling med Kineret bør ikke initieres hos pasienter med nøytropeni ($ANC < 1,5 \times 10^9/l$). En vurdering av nøytrofiltallet anbefales før behandlingsstart samt hver måned i de første seks månedene av behandlingen, deretter kvartalsvis. Hos pasienter som får nøytropeni ($ANC < 1,5 \times 10^9/l$) bør det absolutte nøytrofiltallet overvåkes nøye og behandling med Kineret seponeres. Sikkerheten og effekten til Kineret hos pasienter med nøytropeni har ikke blitt evaluert.

Immunsuppresjon

Virkingen av behandling med Kineret på allerede eksisterende maligniteter har ikke blitt undersøkt. Bruk av Kineret hos pasienter med allerede eksisterende maligniteter anbefales derfor ikke.

Vaksinasjoner

I en placebo-kontrollert klinisk studie (n = 126) ble det ikke registrert forskjeller i anti-tetanus antistoffrespons mellom gruppene som fikk Kineret og placebo når en tetanus/difteritoksoid-vaksine ble gitt samtidig med Kineret. Det finnes ingen data om virkninger av vaksinasjon med andre inaktiverede antigener hos pasienter som får Kineret.

Det finnes ingen data vedrørende bruk av levende vaksiner eller sekundær overføring av infeksjoner ved bruk av levende vaksiner hos pasienter som får Kineret. Levende vaksiner bør derfor ikke gis samtidig med Kineret.

Eldre populasjon (≥ 65 år)

I kliniske studier har totalt 752 RA-pasienter ≥ 65 år, hvorav 163 pasienter ≥ 75 år, blitt undersøkt. Det ble ikke funnet noen forskjell med hensyn til sikkerhet og effekt mellom disse pasientene og yngre pasienter. Det er begrenset erfaring med å behandle eldre CAPS-pasienter. På grunn av den generelt høyere insidensen av infeksjoner hos den eldre populasjonen, bør det utvises forsiktighet ved behandling av eldre pasienter.

Samtidig behandling med Kineret og TNF-antagonist

Samtidig behandling med Kineret og etanercept har vært assosiert med økt risiko for alvorlige infeksjoner og nøytropeni sammenlignet med bruk av etanercept alene hos RA-pasienter. Denne kombinasjonen har ikke vist kliniske fordeler.

Samtidig administrasjon av Kineret og etanercept eller andre TNF-antagonister anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Legemiddelet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) pr. 100 mg dose, dvs. så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjoner mellom Kineret og andre legemidler er ikke undersøkt i formelle studier. I kliniske studier er det ikke observert interaksjoner mellom Kineret og andre legemidler (inkludert ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler, kortikosteroider og DMARDs).

Samtidig behandling med Kineret og TNF-antagonist

I en klinisk studie med RA-pasienter som fikk grunnbehandling med metotreksat, ble det observert større hyppighet av alvorlige infeksjoner (7 %) og nøytropeni blant pasienter behandlet med Kineret og etanercept i kombinasjon, enn blant pasienter behandlet med kun etanercept. Hyppigheten var også større enn det som har vært observert i tidligere studier med kun Kineret. Samtidig behandling med Kineret og etanercept har ikke vist kliniske fordeler.

Samtidig bruk av Kineret og etanercept eller noen annen TNF-antagonist anbefales ikke (se pkt. 4.4).

Cytochrome P450-substrater

Dannelsen av CYP450-enzymmer hemmes gjennom økte nivåer av cytokiner (f.eks. IL-1) ved kronisk inflammasjon. Dermed kan det forventes at for en IL-1-reseptorantagonist slik som anakinra, kan

dannelsen av CYP450-enzymet normaliseres under behandling. Dette ville være klinisk relevant for CYP450-substrater med en smal terapeutisk indeks (f.eks. warfarin og fenytoin). Ved starten eller slutten av Kineretbehandling hos pasienter som brukerslike legemidler, kan det være relevant å vurdere terapeutisk overvåking av virkningen eller konsentrasjonen av disse produktene, og det kan være nødvendig å justere den individuelle dosen av legemiddelet.

For informasjon om vaksinasjoner, se pkt. 4.4.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Det er begrenset mengde data på bruk av anakinra hos gravide kvinner. Reproduksjonsstudier hvor Kineret er brukt på rotter og kaniner i doser på opptil 100 ganger human RA-dose har ikke vist nedsatt fertilitet eller fosterskade.

Kineret er ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

Det er ukjent om anakinra/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Amming skal opphøre ved behandling med Kineret.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Ikke relevant.

4.8 Bivirkninger

I placebo-kontrollerte studier hos RA-pasienter var de hyppigst rapporterte bivirkningene for Kineret reaksjoner på injeksjonsstedet, i de fleste tilfeller milde til moderate. Den vanligste årsaken til frafall blant Kineret-behandlede RA-pasienter fra kliniske studier, var reaksjoner på injeksjonsstedet. Enkeltpasientens insidens for alvorlige bivirkninger i RA-studier ved anbefalt dose av Kineret (100 mg daglig) var sammenlignbar med placebo (7,1 % versus 6,5 % i placebo-gruppen). Insidensen av alvorlig infeksjon var høyere hos pasienter behandlet med Kineret sammenlignet med pasienter som fikk placebo (1,8 % versus 0,7 %). Nedgang i nøytrofiltallet forekom oftere hos pasienter som fikk Kineret sammenlignet med placebo.

Bivirkningsdata hos CAPS-pasienter er basert på en åpen studie av 43 pasienter med NOMID/CINCA som ble behandlet med Kineret i opptil 5 år, med en total Kineret-eksponering på 159,8 pasientår. I løpet av denne 5-års studien rapporterte 14 pasienter (32,6 %) 24 alvorlige hendelser. Elleve alvorlige hendelser hos 4 (9,3 %) pasienter ble ansett som relatert til Kineret. Ingen pasienter trakk seg fra Kineretbehandlingen på grunn av bivirkninger. Det finnes ingen indikasjoner verken fra denne studien eller fra rapportering av bivirkninger etter markedsføring om at den helhetlige sikkerhetsprofilen hos CAPS-pasienter er forskjellig fra den hos RA-pasienter. Bivirkningstabellen nedenfor gjelder derfor for Kineretbehandling hos både RA- og CAPS-pasienter.

Bivirkninger er angitt i henhold til MedDRA-kategoriene for systemorganklasse og frekvens. Frekvenskategorier defineres ved hjelp av følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$); svært sjeldne ($< 1/10\ 000$); ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

MedDRA Organsystem	Frekvens	Bivirkning
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Alvorlige infeksjoner
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Nøytropeni Trombocytopeni
Forstyrrelser i immunsystemet	Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)	Allergiske reaksjoner inkludert anafylaktiske reaksjoner, angioødem, urtikaria og pruritus

Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige ($\geq 1/10$)	Hodepine
Sykdommer i lever og galleveier	Uvanlig ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)	Økte nivåer av leverenzymer
	Ikke kjent (kan ikke beregnes utifra tilgjengelige data)	Ikke-infeksiøs hepatitt
Hud- og underhudssykdommer	Svært vanlige ($\geq 1/10$)	Reaksjon på injeksjonsstedet
	Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)	Utslett
Undersøkelser	Svært vanlige ($\geq 1/10$)	Økt blodkolesterol

Alvorlige infeksjoner

Insidensen av alvorlige infeksjoner i RA-studier utført med anbefalt dose (100 mg daglig) var 1,8 % hos pasienter behandlet med Kineret og 0,7 % hos pasienter som fikk placebo. Ved observasjon i opptil 3 år holdt forekomsten av alvorlige infeksjoner seg stabil over tid. De observerte infeksjonene besto hovedsaklig av bakterielle tilstander slik som cellulitt, pneumoni og ben- og leddinfeksjoner. De fleste pasientene fortsatte på studielegemiddelet etter at infeksjonen var over.

I 43 CAPS-pasienter som ble fulgt i opptil 5 år var frekvensen av alvorlige infeksjoner 0,1/år, den mest vanlige var pneumoni og gastroenteritt. Kineret ble midlertidig stoppet hos én pasient, alle de andre pasientene fortsatte med Kineretbehandlingen under infeksjonene.

Det var ingen dødsfall på grunn av alvorlige infeksjoner i RA- eller CAPS-studier.

I kliniske RA-studier og erfaring etter markedsføring er det observert sjeldne tilfeller av opportunistiske infeksjoner, der disse omfatter sopp-, mykobakterie, bakterie- og viruspatogener. Infeksjoner er registrert i alle organsystemer og er blitt rapportert hos pasienter som fikk monoterapi med Kineret eller Kineret i kombinasjon med immunsuppressive midler.

Nøytropeni

Behandlingen med Kineret var i placebo-kontrollerte RA-studier assosiert med en liten nedgang i gjennomsnittsverdiene for det totale antall hvite blodceller samt det absolutte nøytrofiltallet (ANC). Nøytropeni ($ANC < 1,5 \times 10^9/l$) ble rapportert hos 2,4 % av pasientene som fikk Kineret sammenlignet med 0,4 % av pasientene som fikk placebo. Ingen av disse pasientene hadde alvorlige infeksjoner tilknyttet nøytropeni.

Hos 43 CAPS-pasienter som ble fulgt opp i opptil 5 år ble nøytropeni rapportert hos 2 pasienter. Begge episodene av nøytropeni ble løst over tid med fortsatt Kineretbehandling.

Trombocytopeni

I kliniske studier hos RA-pasienter er trombocytopeni rapportert hos 1,9 % av behandlede pasienter, sammenlignet med 0,3 % i placebogruppen. Trombocytopenitilfellene har vært milde, det vil si at blodplattetallet har vært $> 75 \times 10^9/l$. Mild trombocytopeni er også blitt observert hos CAPS-pasienter.

Ved bruk av Kineret etter markedsføring er det blitt rapportert om trombocytopeni, inkludert sporadiske saksrapporter som indikerer alvorlig trombocytopeni (dvs. et blodplattetall $< 10 \times 10^9/l$).

Maligniteter

RA-pasienter kan ha høyere risiko (gjennomsnittlig 2-3 ganger) for å utvikle lymfom. I kliniske studier hadde pasienter som fikk Kineret høyere forekomst av lymfom enn forventet i den øvrige befolkningen, men denne forekomsten er i samsvar med det som er generelt rapportert hos RA-pasienter.

I kliniske forsøk var insidensen av maligniteter lik hos pasienter behandlet med Kineret og pasienter behandlet med placebo og skilte seg ikke fra den i den øvrige befolkningen. Den totale forekomsten av maligniteter økte ikke gjennom 3 års pasienteksponering for Kineret.

Allergiske reaksjoner

Det er i mindre vanlige tilfeller rapportert om allergiske reaksjoner inkludert anafylaktiske reaksjoner, angioødem, urtikaria, utslett og pruritus med Kineret. Flertallet av disse reaksjonene var makulopapulær eller urtikarielt utslett.

Hos 43 CAPS-pasienter som ble fulgt opp i opptil 5 år var det ingen alvorlig allergisk hendelse og ingen hendelse krevde seponering av Kineretbehandlingen.

Immunogenisitet

I kliniske forsøk med RA testet opptil 3 % av de voksne pasientene minst én gang i løpet av studien seropositivt på antistoffer som kan nøytralisere de biologiske virkningene av anakinra. Forekomsten av antistoffer var vanligvis forbigående og hadde ikke sammenheng med kliniske bivirkninger eller nedsatt effekt. I tillegg testet 6 % av de pediatrike pasientene minst én gang i løpet av studien seropositivt på antistoffer som kan nøytralisere de biologiske virkningene av anakinra.

Størstedelen av CAPS-pasientene i studien 03-AR-0298 utviklet anakinra anti-medikament-antistoffer. Dette var ikke forbundet med noen klinisk signifikante virkninger på farmakokinetikk, effekt eller sikkerhet.

Hepatiske hendelser

I kliniske studier hos RA- og CAPS-pasienter har det i sjeldne tilfeller blitt observert forbigående forhøyning i leverenzymene. Forhøyningene har ikke blitt forbundet med tegn eller symptomer på hepatocellulær skade. Etter markedsføring har det blitt rapportert om isolerte tilfeller som indikerer ikke-infeksiøs hepatitt. Hepatiske hendelser etter markedsføring har hovedsakelig blitt rapportert hos pasienter med predisponerende faktorer, dvs. en sykehistorie med forhøyning i transaminaser før start av Kineretbehandlingen.

Reaksjoner på injeksjonsstedet

Hos RA-pasienter var reaksjoner på injeksjonsstedet den oftest rapporterte bivirkningen assosiert med Kineret. De fleste (95 %) reaksjoner på injeksjonsstedet ble rapportert som milde til moderate. Disse var vanligvis karakterisert ved en eller flere av følgende tilstander: erytem, ekkymose, inflammasjon og smerte. Ved doser på 100 mg daglig utviklet 71 % av RA-pasientene reaksjon på injeksjonsstedet sammenlignet med 28 % av pasientene som ble behandlet med placebo. Hos 43 CAPS-pasienter som ble fulgt opp i opptil 5 år var det ingen pasienter som permanent eller midlertidig avbrøt Kineretbehandlingen på grunn av reaksjoner på injeksjonsstedet. Reaksjoner på injeksjonsstedet fremkommer typisk innen de første 2 ukene av behandlingen og forsvinner innen 4-6 uker. Etter den første behandlingsmåned var det uvanlig at pasienter som ikke hadde hatt reaksjoner på injeksjonsstedet tidligere, utviklet dette.

Økt blodkolesterol

I kliniske RA-studier av 775 pasienter behandlet med daglige Kineret-doser på 30 mg, 75 mg, 150 mg, 1 mg/kg eller 2 mg/kg, var det en økning på 2,4 % til 5,3 % i nivåer av totalkolesterol to uker etter at Kineret-behandlingen startet, uten et dose-respons-forhold. Et lignende mønster ble sett etter 24 uker med Kineret-behandling. Placebobehandling (n = 213) resulterte i en reduksjon på omlag 2,2 % i nivåer av totalkolesterol i uke 2, og 2,3 % i uke 24. Ingen data er tilgjengelig for LDL- eller HDL-kolesterol.

Pediatrik populasjon

Kineret har blitt studert hos 36 CAPS-pasienter i alderen 8 måneder til < 18 år, i opptil 5 år. Med unntak av infeksjoner og relaterte symptomer som hyppigere ble rapportert hos pasienter < 2 år, var sikkerhetsprofilen lik i alle pediatrike aldersgrupper. Sikkerhetsprofilen hos pediatrike pasienter var tilsvarende det som ble sett hos voksne, og ingen relevante nye bivirkninger ble sett.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Ingen dosebegrensende toksisitet ble observert ved kliniske forsøk hos pasienter med RA eller CAPS. I studier der sepsis ble studert, fikk 1015 pasienter Kineret-doser på opptil 2 mg/kg/time i.v., (~35 ganger anbefalt dose i RA) over en 72 timer lang behandlingsperiode. Profilen over uventede hendelser fra disse studiene viser ingen generell forskjell fra det som ble observert i studiene for revmatoid artritt.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsuppressiver, interleukinhemmere, ATC-kode: L04AC03.

Anakinra nøytraliserer den biologiske aktiviteten til interleukin-1 α (IL-1 α) og interleukin-1 β (IL-1 β) ved kompetitiv hemming av binding til interleukin-1 type I reseptor (IL-1RI). Interleukin-1 (IL-1) er et sentralt pro-inflammatorisk cytokin som medierer mange cellulære responser inkludert de som er viktige i synovial inflammasjon.

IL-1 finnes i plasma og synovialvæske hos pasienter med revmatoid artritt, og det har blitt rapportert en sammenheng mellom IL-1 konsentrasjoner i plasma og sykdomsaktiviteten. Anakinra inhiberer IL-1 *in vitro* responser, inkludert induksjon av synovialcellenes, fibroblastenes og kondrocyttenes produksjon av nitrogenoksid og prostaglandin E₂ og/eller kollagenase.

Spontane mutasjoner i CIAS1/NLRP3-genet har blitt identifisert i en større del av pasientene med CAPS. CIAS1/NLRP3 koder for cryopyrin, en komponent av inflammasomet. Det aktiverte inflammasomet fører til proteolytisk modning og utskillelse av IL-1 β , som har et stort virkningsområde inkludert systemisk inflammasjon. Ubehandlede CAPS-pasienter har økt CRP, SAA og IL-6 sammenlignet med normale serumnivåer. Administrering av Kineret fører til en reduksjon i akutfase reaktanter, og en reduksjon i IL-6 nivå har blitt observert. Reduserte proteinnivåer i akutfasen er observert innen de første behandlingssukene.

Klinisk effekt og sikkerhet ved RA

Sikkerhet og effekt av anakinra i kombinasjon med metotreksat er vist hos 1790 RA-pasienter \geq 18 år med varierende sykdomsgrad.

En klinisk respons av anakinra ble generelt oppnådd innen to uker etter behandlingsstart. Ved fortsatt administrasjon av anakinra, vedvarte denne responsen. Maksimal klinisk respons ble vanligvis sett innen 12 uker etter behandlingsstart.

Kombinasjonsbehandling med anakinra og metotreksat viser en statistisk og klinisk signifikant reduksjon i alvorlighetsgraden av tegn og symptomer på revmatoid artritt hos pasienter med utilstrekkelig respons på monoterapi med metotreksat (38 % versus 22 % respondere, målt etter ACR₂₀-kriterier). Signifikante forbedringer sees med hensyn til smerte, antall ømme ledd, fysisk prestasjonsevne (HAQ score), akutfase reaktanter samt i pasientens og legens generelle vurdering.

I en klinisk studie med anakinra har det blitt gjennomført røntgenundersøkelser. Disse har ikke vist noen nedbrytende effekt på leddbrusk.

Klinisk effekt og sikkerhet ved CAPS

Sikkerheten og effekten til Kineret har blitt demonstrert hos CAPS-pasienter med varierende sykdomsgrad. I en klinisk studie med 43 voksne og pediatrike pasienter (36 pasienter i alderen 8 måneder til < 18 år) med alvorlig CAPS (NOMID/CINCA og MWS), ble klinisk respons på anakinra sett innen 10 dager hos alle pasienter etter initiering av behandling, som ble opprettholdt i opptil 5 år med vedvarende administrering av Kineret.

Kineretbehandlingen reduserer betydelig tegnene på CAPS, inkludert en reduksjon i hyppig forekommende symptomer, slik som feber, utslett, leddsmarter, hodepine, tretthet og rødhet på øyet. En hurtig og varig reduksjon i nivåene av de inflammatoriske biomarkørene; serumamyloid A (SAA), C-reaktivt protein (CRP) og erytrocytt sedimenteringshastighet (ESR), og en normalisering av inflammatoriske hematologiske endringer observeres. I den alvorlige formen av CAPS forbedres manifestasjoner av systemiske inflammasjoner i øyet, det indre øret og sentralnervesystemet. Hørsel- og synsskarphet forringes ikke ytterligere under anakinra-behandlingen.

Analysen av behandlingsfremtredende bivirkninger som klassifiseres gjennom tilstedeværelse av CIAS1-mutasjon, viste at det ikke var noen større forskjeller mellom CIAS1- og ikke-CIAS1-grupper i samlet - rapporteringshyppighet av bivirkninger, henholdsvis 7,4 og 9,2.

Lignende rapporteringshyppigheter ble oppnådd for gruppene på SOC-nivå, unntatt for øyesykdommer med 55 bivirkninger (rapporteringshyppighet 0,5), derav 35 med okulær hyperemi (som også kunne være et symptom på CAPS) i CIAS1-gruppen og 4 bivirkninger i ikke-CIAS1-gruppen (rapporteringshyppighet 0,1).

Pediatrik populasjon

Samlet er effekt og sikkerhetsprofilen til Kineret sammenlignbar hos voksne og pediatrike CAPS-pasienter.

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Kineret i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved CAPS og RA (JIA) (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

Sikkerhet hos pediatrike RA- (JIA-) pasienter

Kineret ble studert i en enkel, randomisert, blindet multisenter studie hos 86 pasienter med polyartikulært forløp av juvenil revmatoid artritt (JRA; alder 2-17 år) som mottok en dose på 1 mg/kg subkutan daglig, opptil en maksimal dose på 100 mg. De 50 pasientene som oppnådde en klinisk respons etter en 12 ukers åpen studie ble randomisert til Kineret (25 pasienter) eller placebo (25 pasienter), som ble administrert daglig i ytterligere 16 uker. En undergruppe av disse pasientene fortsatte behandlingen med Kineret i en åpen langtidsstudie i opptil 1 år. En bivirkningsprofil som lignet den som ble sett hos voksne RA-pasienter ble observert i disse studiene. Disse studiedataene er ikke tilstrekkelige til å demonstrere effekt av Kineret, og derfor anbefales det ikke å bruke Kineret i den pediatrike populasjonen ved indikasjonen JRA.

Immunogenisitet

Se pkt. 4.8.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Etter en 70 mg subkutan bolusinjeksjon i friske individer (n = 11), er den absolutte biotilgjengeligheten av anakinra 95 %. Absorpsjonsfasen er den hastighetsbegrensende faktoren for eliminasjonen av anakinra fra plasma etter en subkutan injeksjon. Hos personer med revmatoid artritt, ble maksimal plasmakonsentrasjon for anakinra oppnådd etter 3 til 7 timer etter subkutan administrering av anakinra i klinisk relevante doser (1 til 2 mg/kg; n = 18). Plasmakonsentrasjonen ble redusert uten noen gjenkjennelig distribusjonsfase, og den terminale halveringstiden varierte mellom 4 og 6 timer. Det ble ikke observert uventet akkumulering av anakinra hos revmatoid artritt-pasienter etter daglige subkutane doser i opptil 24 uker. Gjennomsnittlige (SD) beregninger av clearance (CL/F) og distribusjonsvolum (V_d/F) etter populasjonsanalyse av data fra to PK-studier i 35 RA-pasienter var henholdsvis 105 (27) ml/min og 18,5 (11) l. Human- og dyrestudier viste at det viktigste organet for eliminering av anakinra er nyren. Clearance av anakinra i RA-pasienter økte med økende kreatininclearance.

Betydningen av demografiske kovariabler på farmakokinetikken til anakinra ble studert ved hjelp av populasjonsfarmakokinetiske analyser av 341 pasienter som fikk daglige subkutane anakinrainjeksjoner i doser på 30, 75 og 150 mg i opptil 24 uker. Estimert anakinra-clearance økte

med økende kreatininclearance og kroppsvekt. Populasjonsfarmakokinetiske analyser viste at gjennomsnittlig plasmaclearance etter subkutan bolusadministrering var ca. 14 % høyere hos menn enn hos kvinner og ca. 10 % høyere hos personer < 65 år enn hos personer ≥ 65 år. Etter justering for kreatininclearance og kroppsvekt, var imidlertid ikke kjønn og alder signifikante faktorer med hensyn på gjennomsnittlig plasmaclearance. Ingen dosejustering er nødvendig basert på alder og kjønn.

Generelt er farmakokinetikken hos CAPS-pasienter lik den hos RA-pasienter. Hos CAPS-pasienter har tilnærmet doselinearitet med en liten tendens til høyere enn proporsjonal økning blitt observert. Farmakokinetiske data hos barn < 4 år mangler, men klinisk erfaring er tilgjengelig fra 8 måneders alder og ved oppstart av anbefalt daglig dose på 1-2 mg/kg, har ingen sikkerhetsbekymringer blitt identifisert. Farmakokinetiske data mangler hos eldre CAPS-pasienter. Distribusjon i cerebrospinal væske har blitt demonstrert.

Nedsatt leverfunksjon

En studie som inkluderte 12 pasienter med leverdysfunksjon (Child-Pugh Class B) som ble gitt en enkelt intravenøs dose på 1 mg/kg har blitt gjennomført. Farmakokinetiske parametre var ikke betydelig forskjellige fra friske frivillige, annet enn en reduksjon i clearance på omtrent 30 % sammenlignet med data fra en studie med friske frivillige. En tilsvarende reduksjon i kreatininclearance ble sett i populasjonen med nedsatt leverfunksjon. Reduksjon i clearance forklares mest sannsynlig av en reduksjon i nyrefunksjon i denne populasjonen. Disse dataene støtter at ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med nedsatt leverfunksjon i Child-Pugh Class B. Se pkt. 4.2.

Nedsatt nyrefunksjon

Gjennomsnittlig plasmaclearance av Kineret hos pasienter med lett (kreatininclearance 50-80 ml/min) og moderat (kreatininclearance 30-49 ml/min) nedsatt nyrefunksjon ble redusert med henholdsvis 16 % og 50 %. Ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon og terminal nyresvikt (kreatininclearance < 30 ml/min) ble gjennomsnittlig plasmaclearance redusert med henholdsvis 70 % og 75 %. Mindre enn 2,5 % av den administrerte dosen av Kineret ble fjernet ved hemodialyse eller kontinuerlig ambulatorisk peritoneal dialyse. Disse dataene støtter at ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (CL_{Cr} 50-80 ml/min). Se pkt. 4.2.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Anakinra hadde ingen observerte effekter på fertiliteten, tidlig utvikling, embryo-føtal utvikling eller peri- og postnatal utvikling hos rotte ved doser opp til 100 ganger den humane dosen. Det ble ikke observert noen effekter på embryo-føtal utvikling hos kanin ved doser på 100 ganger den humane dosen.

I et standard oppsett av tester laget for å identifisere skader med hensyn på DNA, induserte ikke anakinra genmutasjoner i bakterielle eller mammalske celler. Anakinra økte heller ikke insidensen av kromosomale abnormaliteter eller mikronuklei i benmargsceller hos mus. Det har ikke blitt utført langtidsstudier for å vurdere det karsinogene potensialet til anakinra. Resultater fra mus som overuttrykker IL-1ra og fra IL-1ra-mutante knock-out mus indikerer ikke økt risiko for tumorutvikling.

En formell toksikologisk og toksikokinetisk interaksjonsstudie hos rotter ga ingen bevis for at Kineret endrer den toksikologiske eller farmakokinetiske profilen til metotreksat.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Sitronsyre, vannfri
Natriumklorid
Dinatriumedetatdihydrat
Polysorbat 80

Natriumhydroksid
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, må dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2°C–8°C)

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Ved ambulatorisk bruk, kan Kineret innen holdbarhetsdatoen fjernes fra kjøleskap i en periode på 12 timer ved temperatur som ikke overstiger 25°C. Ved slutten av tolvtimersperioden må legemidlet destrueres og ikke settes tilbake i kjøleskapet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

0,67 ml injeksjonsvæske, i en gradert, ferdigfylt sprøyte (type 1-glass) med stempelstopper av bromobutylgummi og 29 gauge nål. Den ferdigfylte sprøyten har en utvendig nålebeskyttelse av hard plast festet til et innvendig nåledeksel. Ingen av komponentene i sprøyten eller nåledekselet er tilvirket av naturgummilates. Pakningsstørrelser på 1, 7 eller 28 (multipakning som inneholder 4 pakninger med 7 ferdigfylte sprøyter) ferdigfylte sprøyter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Kineret er en steril oppløsning som ikke er konservert. Kun til engangsbruk.

Må ikke ristes. La den ferdigfylte sprøyten få romtemperatur før injeksjon foretas.

Kontroller oppløsningen for partikler og misfarginger før injeksjon av Kineret. Kun klare, fargeløse-til-hvite oppløsninger, som kan inneholde små mengder produktrelaterte delvis gjennomsiktige-til-hvite amorfe partikler, skal injiseres.

Disse partiklene påvirker ikke kvaliteten til produktet.

Den ferdigfylte sprøyten er kun til engangsbruk. Kast eventuelt ubrukt legemiddel.
Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 8. mars 2002

Dato for siste fornyelse: 20. mars 2007

10. OPPDATERINGSDATO

05/10/2017

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det Europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency), <http://www.ema.europa.eu>

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK AKTIVT (AKTIVE) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKERHET OG EFFEKT AV LEGEMIDDELET**

A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK AKTIVT (AKTIVE) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologisk aktivt virkestoff

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Dr. Boehringer-Gasse 5-11
A-1121 Wien
Østerrike

Pfizer Health AB
Mariefredsvägen 37
SE-645 41 Strängnäs
Sverige

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2)

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet i samsvar med kravene i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og er publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKERHET OG EFFEKT AV LEGEMIDDELET

• **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- På forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency).
- Når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

• **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal godta innholdet og formatet i utdanningsmaterialet som avtalt med de nasjonale kompetente myndighetene i hver medlemsstat der Kineret er markedsført og før markedsføring i noen medlemsstater.

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal se til at alle leger som har til hensikt å foreskrive KINERET forsynes med følgende:

- Utdanningsmateriale for helsepersonale
- Utdanningsmateriale for pasienter og pleiere

Utdanningsmaterialet for helsepersonale skal inneholde følgende nøkkelementer:

- Viktigheten av å forklare bruken av den nye graderte sprøyten og korrigerer injeksjonsteknikken til pasienter og/eller pleiere
- Viktigheten av å forsyne pasienter og/eller pleiere med utdanningsmateriale

Utdanningsmaterialet for pasienter og pleiere vil inneholde følgende nøkkelementer:

- Instruksjoner om bruk av den graderte sprøyten
- Instruksjoner om riktige injeksjonsprosedyrer og destruering av brukte sprøyter
- Hvordan håndtere reaksjoner på injeksjonsstedet

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

BOKS MED FERDIGFYLT SPRØYTE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Kineret 100 mg/0,67 ml injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
Anakinra

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver 0,67 ml graderte, ferdigfylte sprøyte inneholder 100 mg anakinra.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: vannfri sitronsyre, natriumklorid, dinatriumedetatdihydrat, polysorbat 80, natriumhydroksid, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
1 GRADERT, ferdigfylt sprøyte
7 GRADERTE, ferdigfylte sprøyter
Multipakning: 28 (4 x 7) GRADERTE, ferdigfylte sprøyter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Til engangsbruk.
Til subkutan bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Kineret 100 mg 0,67 ml

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

BOKS MED 7 FERDIGFYLTE SPRØYTER SOM INTERMEDIÆR PAKNING (UTEN "BLUE BOX")

1. LEGEMIDLETS NAVN

Kineret 100 mg/0,67 ml injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
Anakinra

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver 0,67 ml graderte, ferdigfylte sprøyte inneholder 100 mg anakinra.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: vannfri sitronsyre, natriumklorid, dinatriumedetatdihydrat, polysorbat 80, natriumhydroksid, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
7 GRADERTE, ferdigfylte sprøyter
Denne boksen med 7 ferdigfylte sprøyter er del av en 28-multipakning.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Til engangsbruk.
Til subkutan bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/02/203/007

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Kineret 100 mg 0,67 ml

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

FERDIGFYLT SPRØTE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Kineret 100 mg/0,67 ml injeksjonsvæske
Anakinra

s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

0,67 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Kineret 100 mg/0,67 ml injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte anakinra

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger inkludert, mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

1. Hva Kineret er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Kineret
3. Hvordan du bruker Kineret
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Kineret
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Kineret er og hva det brukes mot

Kineret inneholder det aktive stoffet anakinra. Dette er en type cytokin (et immundependende middel) som brukes i behandling av:

- Revmatoid artritt (RA)
- Cryopyrinassosiert periodisk syndrom (CAPS) som inkluderer følgende autoinflammatoriske sykdommer:
 - Neonatal-onset multisystem inflammatorisk sykdom (NOMID), også kalt kronisk infantilt nevrologisk, kutant, artikulært syndrom (CINCA)
 - Muckle-Wells syndrom (MWS)
 - Familiær kulde autoinflammatorisk syndrom (FCAS)

Cytokiner er proteiner laget av kroppen og som koordinerer kommunikasjonen mellom celler og hjelper til med å kontrollere celleaktiviteten. Ved revmatoid artritt og CAPS produserer kroppen for mye av et cytokin kalt interleukin-1. Dette gir skadelige effekter som fører til betennelser/inflammasjoner, og forårsaker symptomene som kjennetegner sykdommen. Normalt produserer kroppen et protein som blokkerer de skadelige virkningene av interleukin-1. Det aktive stoffet i Kineret er anakinra, og det virker på samme måte som det naturlige blokkerende proteinet mot interleukin-1. Anakinra produseres ved DNA-teknologi ved hjelp av mikroorganismen *E.coli*.

Ved revmatoid artritt (RA) brukes Kineret i kombinasjon med et annet legemiddel kalt metotreksat i behandlingen av symptomer på sykdommen hos voksne (18 år og eldre). Kineret brukes til de pasienter som ikke har god nok effekt av metotreksat alene til å kontrollere revmatoid artritt.

Ved CAPS brukes Kineret til å behandle symptomene på inflammasjoner som er forbundet med sykdommen, slik som utslett, leddsmerter, feber, hodepine og tretthet hos voksne og barn (8 måneder og eldre).

2. Hva du må vite før du bruker Kineret

Bruk ikke Kineret:

- hvis du er allergisk (overfølsom) overfor anakinra eller noen av de andre innholdstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6),
- hvis du er allergisk mot andre produkter produsert ved hjelp av DNA-teknikk der mikroorganismen *E. coli* er benyttet,
- hvis du har alvorlig nedsatt nyrefunksjon (nyreskade),
- hvis du har nøytropeni (lavt antall hvite blodceller), påvist etter en blodprøve.

Ta omgående kontakt med lege:

- dersom du får utslett på hele kroppen, kort pust, hvesende pust, rask puls eller svetting etter å ha injisert Kineret. Dette kan være tegn på at du er allergisk ovenfor Kineret.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege før du bruker Kineret:

- dersom du har hatt gjentatte infeksjoner eller lider av astma. Kineret kan forverre slike tilstander,
- hvis du har kreft. Legen må avgjøre om du fortsatt kan bruke Kineret,
- hvis du har en sykehistorie med økte nivåer av leverenzymmer,
- hvis du trenger vaksinasjoner. Du må ikke få levende vaksiner under behandling med Kineret.

Barn og ungdom

- RA: Bruk av Kineret hos barn og ungdom med revmatoid artritt er ikke tilstrekkelig undersøkt, og kan derfor ikke anbefales.
- CAPS: Kineret anbefales ikke hos barn som er yngre enn 8 måneder, da det ikke finnes tilgjengelige data i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Kineret

Rådfør deg med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Legemidler som kalles tumornekrosefaktor (TNF) hemmere, slik som etanercept, skal ikke brukes sammen med Kineret fordi dette kan øke risikoen for infeksjoner.

Når du begynner å ta Kineret, vil den kroniske inflammasjonen i kroppen reduseres. Dette kan bety at dosene for andre medisiner, f.eks. warfarin eller fenytoin, må justeres.

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Kineret har ikke blitt undersøkt hos gravide kvinner. Bruken av Kineret anbefales ikke under graviditet, og egnet prevensjonsmiddel må tas av kvinner i fruktbar alder ved behandling med Kineret.

Det er ikke kjent om anakinra utskilles i morsmelk hos mennesker. Kineret skal ikke brukes ved amming.

Kineret inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per 100 mg, dvs. så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker Kineret

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker. Kineret må injiseres daglig under huden (subkutant). Du bør prøve å injisere på samme tidspunkt hver dag.

Den anbefalte dosen er enten 20 til 90 mg eller 100 mg. Legen din kommer til å fortelle deg hvilken dose du trenger eller om du trenger en høyere dose enn 100 mg.

Injisering av Kineret på egenhånd

Legen din kan bestemme at det er best for deg å injisere Kineret selv. Lege eller sykepleier vil vise deg hvordan du gir deg selv en injeksjon. Forsøk ikke selv å injisere hvis du ikke har fått opplæring.

For veiledning om hvordan du injiserer Kineret på deg selv eller barnet ditt, les avsnittet "Instruksjoner for å klargjøre og gi en injeksjon av Kineret" på slutten av dette pakningsvedlegget.

Dersom du tar for mye av Kineret

Du vil ikke få alvorlige problemer dersom du ved et uhell tar mer Kineret enn du trenger. Du bør likevel kontakte lege, sykepleier eller farmasøyt dersom dette skjer. Dersom du føler deg uvel på noen som helst måte, bør du umiddelbart ta kontakt med lege eller sykepleier.

Dersom du har glemt å ta Kineret

Hvis du har glemt å ta en dose av Kineret, bør du kontakte legen din for å diskutere når du skal ta neste dose.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Mulige bivirkninger ligner hverandre uansett om du behandles med Kineret for RA eller CAPS.

Kontakt lege umiddelbart dersom noen av følgende bivirkninger oppstår:

- **Alvorlige infeksjoner** som for eksempel pneumoni (lungebetennelse) eller hudinfeksjoner kan forekomme under behandling med Kineret. Symptomer kan være feber, hoste eller rødhet og ømhet i huden.
- **Alvorlige allergiske reaksjoner** er ikke vanlig. Noen av de følgende bivirkningene kan imidlertid indikere en allergisk reaksjon på Kineret, så ta umiddelbart kontakt med lege hvis dette skjer. Ikke injiser mer Kineret.
 - hevelse i ansikt, tunge eller svelg
 - problemer med å svelge eller puste
 - plutselig følelse av rask puls eller svetting
 - hudkløe eller -utslett

Svært vanlige bivirkninger (kan påvirke mer enn 1 av 10 personer):

- Rødhet, hevelser, blåmerker eller kløe på injeksjonsstedet. Disse symptomene er vanligvis milde til moderate og oppstår oftest ved starten av behandlingen.
- Hodepine.
- Økt nivå av total kolesterol i blodet.

Vanlige bivirkninger (kan påvirke opptil 1 av 10 personer):

- Nøytropeni (lavt antall hvite blodceller) bestemt etter blodtest. Dette kan øke risikoen for infeksjon. Symptomer på infeksjon er blant annet feber eller vondt i halsen.
- Alvorlige infeksjoner som pneumoni (lungebetennelse) eller infeksjoner i huden.
- Lave nivåer av blodplater (Trombocytopeni).

Mindre vanlige bivirkninger (kan påvirke opptil 1 av 100 personer):

- Alvorlige allergiske reaksjoner, inkludert hevelser i ansikt, tunge eller svelg, problemer med å svelge eller puste, plutselig rask puls eller svette, kløe eller utslett.
- Forhøyede nivåer av leverenzymer fastsettes etter en blodprøve.

Ikke kjente bivirkninger (hyppigheten kan ikke anslås utifra tilgjengelige data):

- Tegn på leversykdommer som gulhet i huden og øynene, kvalme, tap av matlyst, mørkfarget urin og lysfarget avføring.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Kineret

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke Kineret etter utløpsdatoen som er angitt på boksen og på etiketten etter "Utløpsdato"/"EXP". Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C). Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Bruk ikke Kineret dersom du tror den kan ha vært fryst. Når en sprøyte er tatt ut av kjøleskapet og har fått romtemperatur (opp til 25 °C), må den enten brukes innen 12 timer eller kastes.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innhold i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Kineret

- Virkestoff er anakinra. Hver graderte, ferdigfylte sprøyte inneholder 100 mg anakinra
- Andre innholdsstoffer er vannfri sitronsyre, natriumklorid, dinatriumedetatdihydrat, polysorbat 80, natriumhydroksid og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Kineret ser ut og innholdet i pakningen

Kineret er en klar, fargeløs til hvit injeksjonsvæske som leveres klar til bruk i en ferdigfylt sprøyte. Kan inneholde små mengder delvis gjennomskiktig-til-hvite proteinpartikler. Disse partiklene påvirker ikke kvaliteten til produktet.

Pakninger med 1, 7 eller 28 (multipakninger som inneholder 4 pakker med 7 ferdigfylte sprøyter) ferdigfylte sprøyter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker:

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

SE-112 76 Stockholm

Sverige

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert: 10/2017

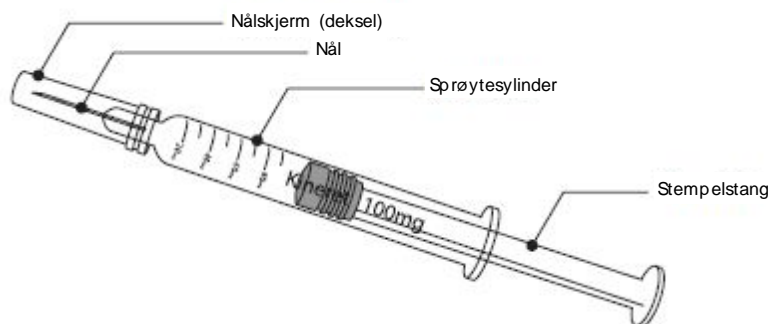
Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det Europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

INSTRUKSJONER FOR Å KLARGJØRE OG GI EN INJEKSJON AV KINERET

Dette avsnittet inneholder informasjon om hvordan du gir deg selv eller barnet ditt en injeksjon av Kineret. Det er viktig at du ikke forsøker å injisere deg selv eller barnet ditt hvis du ikke har fått spesiell opplæring av lege, sykepleier eller farmasøyt. Spør lege, sykepleier eller farmasøyt om hjelp hvis du ikke føler deg sikker på hvordan du selv skal foreta injeksjonen eller hvis du har spørsmål.

Hvordan skal du eller den som injiserer deg bruke den ferdigfylte sprøyten?

Du skal gi deg selv eller barnet ditt injeksjon til samme tid én gang hver dag. Kineret injiseres rett under huden. Dette kalles subkutan injeksjon.



Nødvendig utstyr:

For å gi deg eller barnet ditt en subkutan injeksjon trenger du:

- en ferdigfylt sprøyte med Kineret,
- spritkompresser eller lignende; og
- et sterilt gassbind eller tørkepapir

Hva bør du gjøre før du gir deg selv eller barnet ditt en subkutan injeksjon med Kineret?

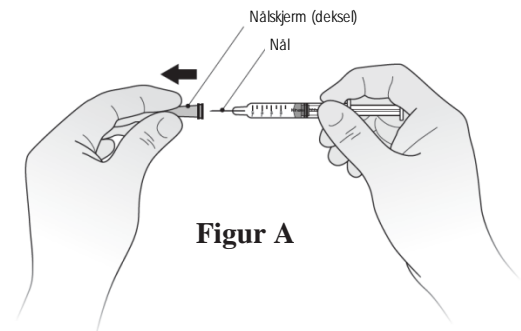
1. Ta Kineret ferdigfylte sprøyte ut av kjøleskapet.
2. Den ferdigfylte sprøyten skal ikke omrystes.
3. Sjekk utløpsdatoen angitt på etiketten til den ferdigfylte sprøyten (Utløpsdato/EXP:). Bruk ikke innholdet hvis datoen er etter den siste dag av måneden som er påtrykket.
4. Sjekk utseendet til Kineret. Det skal være en klar, fargeløs til hvit oppløsning. Væsken kan inneholde små mengder gjennomsiktige-til-hvite proteinpartikler. Disse partiklene påvirker ikke kvaliteten på produktet. Produktet må ikke brukes hvis væsken er misfarget eller uklar, eller inneholder andre partikler enn de som er delvis gjennomsiktige-til-hvite.
5. For at injeksjonen skal bli mer behagelig, kan den ferdigfylte sprøyten stå i cirka 30 minutter for å oppnå romtemperatur eller holdes forsiktig i hendene i noen få minutter. Kineret **skal ikke varmes** på noen annen måte (f.eks. skal ikke varmes i mikrobølgeovn eller i varmt vann).
6. **Ikke** fjern beskyttelsesdekselet fra sprøyten før du er klar til å injisere.
7. **Vask hendene dine grundig.**

8. Finn et komfortabelt sted med god belysning, og plasser alt utstyret du trenger slik at du kan nå det.
9. Sørg for at du vet hvilken dose med Kineret legen har foreskrevet: 20 til 90 mg, 100 mg eller høyere.
 - Hvis legen din har foreskrevet en dose på 100 mg, skal du fortsette til avsnittet "**Slik klargjør du en dose på 100 mg**".
 - Hvis legen din har foreskrevet en lavere dose, skal du fortsette til avsnittet "**Slik klargjør du en dose på 20 til 90 mg**".

Slik klargjør du en dose på 100 mg

Før du injiserer Kineret, må du gjøre følgende:

1. Hold i sprøyten, og ta forsiktig beskyttelsen av nålen uten å vri. Trekk beskyttelsen rett av, som vist i **figur A**. Ikke berør nålen eller trykk ned stempelet. Destruer nåledekselet umiddelbart.
2. Det kan være en liten luftboble i den ferdigfylte sprøyten. Du behøver ikke å fjerne luftboblen før injisering. Det er ikke farlig å injisere oppløsningen med luftboblen.
3. Du kan nå bruke den ferdigfylte sprøyten slik som beskrevet i avsnittet "**Hvor bør du sette injeksjonen?**" og i avsnittet "**Hvordan setter du injeksjonen?**".

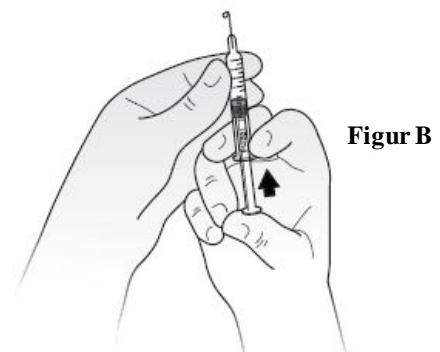


Figur A

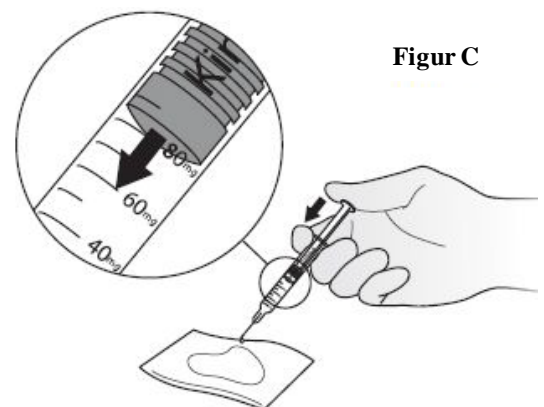
Slik klargjør du en dose på 20 til 90 mg

Før du injiserer Kineret, må du gjøre følgende:

1. Hold sprøytesylindere og fjern forsiktig dekselet fra nålen uten å vri. Trekk rett, som vist i **figur A**. Ikke berør nålen eller skyv stempelet. Destruer nåledekselet umiddelbart.
2. Du skal posisjonere sprøyten i én hånd med nålen pekende rett oppover, som vist i **figur B**. Legg tommelen på stempelstangen og skyv langsomt inntil du ser en liten væskedråpe på spissen av nålen.
3. Drei sprøyten slik at nålen nå peker nedover. Plasser et sterilt gassbind eller tørkepapir på en flat overflate og hold sprøyten over den med nålen pekende mot gassbindet eller tørkepapiret, som vist i **figur C**. Pass på at nålen ikke berører gassbindet eller tørkepapiret.
4. Legg tommelen din på stempelstangen og skyv langsomt inntil stempelets front har nådd skalamerket for Kineret-dosen. (Legen din skal ha fortalt deg hvilken dose du skal bruke.) Væsken som kommer ut vil absorberes av gassbindet eller tørkepapiret, som vist i **figur C**.
5. Hvis du ikke er i stand til å sette riktig dose, destruer sprøyten og bruk en ny en.
6. Du kan nå bruke den ferdigfylte sprøyten slik som beskrevet i avsnittet "**Hvor skal du sette injeksjonen?**" og "**Hvordan gir du injeksjonen?**".



Figur B

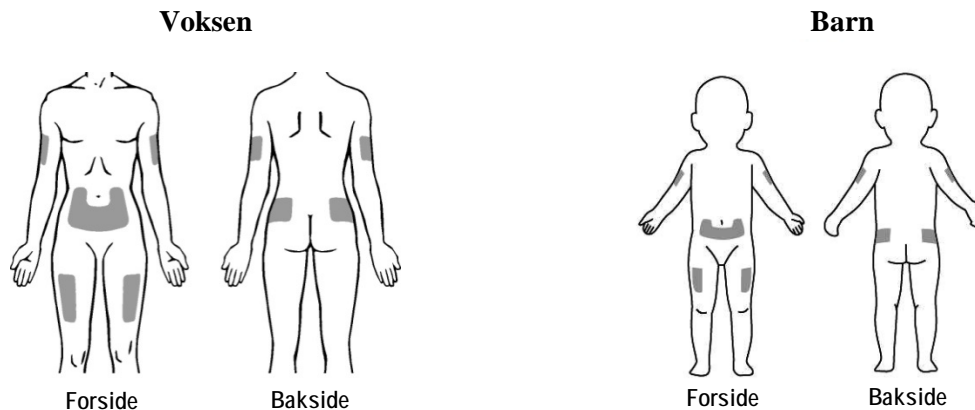


Figur C

Hvor bør du sette injeksjonen?

De beste stedene å sette sprøyten på deg selv eller barnet ditt er (se **figur D**):

- buken (unntatt området rundt navlen)
- øverst på lårene
- de øvre og ytre delene av baken, og
- utsiden av overarmene

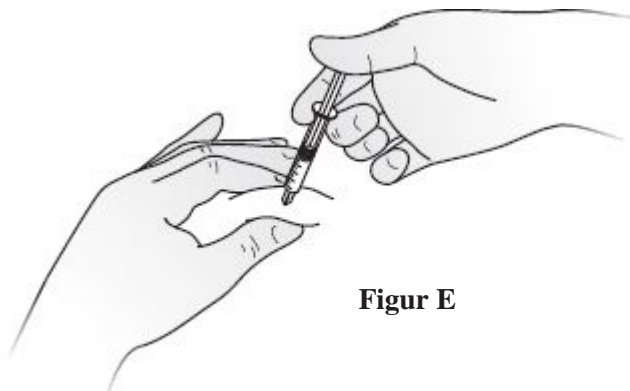


Figur D

Bytt injeksjonssted hver gang slik at området ikke blir ømt. Hvis andre setter sprøyten for deg, kan de også sette den på baksiden av armene dine.

Hvordan setter du injeksjonen?

1. Desinfiser huden med spritkompressen og løft huden mellom tommel og pekefinger uten å klemme den.
2. Før nålen helt inn i huden, slik sykepleieren eller legen har vist deg.
3. Injiser væsken jevnt og langsomt, hele tiden med huden løftet mellom fingrene, slik som i **figur E**.



4. Fjern sprøyten etter at væsken er injisert og slipp deretter huden.
5. Eventuelt ubrukt legemiddel må destrueres. Hver sprøyte skal kun brukes til én injeksjon. Sprøyten skal ikke brukes flere ganger, da dette kan forårsake infeksjon.

Husk

Ikke vær redd for å spørre legen eller sykepleieren om hjelp eller råd hvis du har problemer.

Destruering av brukte sprøyter og forbruksvarer

- Sett ikke beskyttelsesdeksel tilbake på brukte sprøyter.
- Oppbevar brukte sprøyter utilgjengelig for barn.
- Brukte ferdigfylte sprøyter skal aldri kastes sammen med husholdningsavfallet.
- Hvis du hadde en dose som er mindre enn 100 mg, skal du ha fått beskjed om å støte ut væsken fra sprøyten på et gassbind eller et tørkepapir. Etter injeksjonen må du kaste det våte gassbindet eller tørkepapiret sammen med sprøyten og rengjøre overflaten med et ubrukt tørkepapir.
- Etter bruk skal den ferdigfylte sprøyten og ethvert gassbind eller tørkepapir med Kineret-løsning kastes i henhold til lokale forskrifter. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.