

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Kineret 100 mg/0,67 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver gradueret, fyldt injektionssprøjte indeholder 100 mg anakinra* per 0,67 ml (150 mg/ml).

* Human interleukin-1 receptor antagonist (r-metHuIL-1ra) produceret ved rekombinant DNA-teknik i *Escherichia coli*-celler.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning (injektion).

Klar, farveløs eller hvidlig injektionsvæske, opløsning, som kan indeholde produktrelaterede semitransparente eller hvidlige amorfe partikler.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Reumatoid artrit (RA)

Kineret, i kombination med methotrexat, er indiceret til behandling af symptomer hos voksne med RA, som ikke responderer tilstrækkeligt på behandling med methotrexat alene.

COVID-19

Kineret er indiceret til behandling af sygdom med coronavirus 2019 (COVID-19) hos voksne patienter med lungebetændelse, hvor supplerende oxygen (med lavt eller højt flow) er påkrævet, og som er i risiko for at progrediere til svært respirationssvigt, bestemt ved plasmakoncentrationen af opløselig urokinase-plasminogenaktivator-receptor (suPAR) ≥ 6 ng/ml (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

Periodiske febersyndromer

Kineret er indiceret til behandling af de følgende autoinflammatoriske periodiske febersyndromer hos voksne, unge, børn og spædbørn i alderen 8 måneder og ældre, med en kropsvægt på 10 kilo eller derover.

Kryopyrin-associerede periodiske syndromer (CAPS)

Kineret er indiceret til behandling af CAPS, herunder:

- Neonatal multisystemisk inflammatorisk sygdom (NOMID) / kronisk infantilt neurologisk hud- og ledsyndrom (CINCA)
- Muckle-Wells syndrom (MWS)
- Familiært autoinflammatorisk kuldesyndrom (FCAS)

Familiær middelhavsfeber (FMF)

Kineret er indiceret til behandling af familiær middelhavsfeber (FMF). Kineret skal gives i kombination med colchicin, hvis relevant.

Stills sygdom

Kineret er indiceret til voksne, unge, børn og spædbørn i alderen 8 måneder og ældre med en kropsvægt på 10 kg eller derover til behandling af Stills sygdom, herunder systemisk juvenil idiopatisk artrit (SJIA) og Stills sygdom debuterende hos voksne (adult-onset Still's disease, AOSD), med aktive systemiske karakteristika af moderat til høj sygdomsaktivitet, eller hos patienter med vedvarende sygdomsaktivitet efter behandling med non-steroidale anti-inflammatorika (NSAID'er) eller glukokortikoider.

Kineret kan gives som monoterapi eller i kombination med andre anti-inflammatorika og sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler (disease-modifying antirheumatic drugs, DMARD'er).

4.2 Dosering og administration

Behandling med Kineret bør påbegyndes og superviseres af en speciallæge med erfaring i diagnosticering og behandling af henholdsvis RA, COVID-19, CAPS, FMF og Stills sygdom.

suPAR-testing

Hvis det er specificeret i indikationen, skal patientudvælgelsen for behandling med Kineret baseret på suPAR-niveau ≥ 6 ng/ml måles med en valideret test (se pkt. 4.1, 4.4 og 5.1).

Dosering

RA: Voksne

Den anbefalede dosis af Kineret er 100 mg, som indgives én gang daglig ved subkutan injektion. Dosis bør indgives på cirka samme tidspunkt hver dag.

COVID-19: Voksne

Den anbefalede dosis af Kineret er 100 mg, som indgives én gang daglig ved subkutan injektion i 10 dage.

CAPS: Voksne, unge, børn og spædbørn i alderen 8 måneder og ældre med en kropsvægt på 10 kilo eller derover

Startdosis

Den anbefalede startdosis til alle CAPS-undertyper er 1-2 mg/kg/dag ved subkutan injektion. Det terapeutiske respons afspejles primært i en reduktion af de kliniske symptomer som f.eks. feber, udslæt, ledsmerter og hovedpine, men også i de inflammatoriske serummarkører (CRP/SAA-niveauer) eller forekomst af opblussen.

Vedligeholdelsesdosis ved mild CAPS (FCAS, mild MWS)

Patienterne kan normalt kontrolleres tilfredsstillende ved at fastholde den anbefalede startdosis (1-2 mg/kg/dag).

Vedligeholdelsesdosis ved alvorlig CAPS (MWS og NOMID/CINCA)

Øgede doser kan være påkrævet inden for 1-2 måneder baseret på terapeutisk respons. Den normale vedligeholdelsesdosis ved alvorlig CAPS er 3-4 mg/kg/dag, som kan justeres til et maksimum på 8 mg/kg/dag.

Ud over evalueringen af kliniske symptomer og inflammatoriske markører ved alvorlig CAPS, anbefales vurderinger af CNS-inflammation, herunder det indre øre (MR eller CT, lumbalpunktur og audiologi) og øjnene (oftalmologiske vurderinger) efter de første 3 måneders behandling og hver 6. måned derefter, indtil effektive behandlingsdoser er identificeret. Når patienter er klinisk velkontrolleret, kan CNS- og oftalmologisk monitorering udføres årligt.

FMF

Den anbefalede dosis for patienter, der vejer 50 kg eller derover, er 100 mg/dag via subkutan injektion. Patienter, der vejer under 50 kg, skal doseres i henhold til kropsvægten, med en anbefalet dosis på 1-2 mg/kg/dag.

Stills sygdom

Den anbefalede dosis for patienter, der vejer 50 kg eller derover, er 100 mg/dag via subkutan injektion. Patienter, der vejer under 50 kg, skal doseres i henhold til kropsvægten, med en startdosis på 1-2 mg/kg/dag.

Responset på behandlingen skal evalueres efter 1 måned: I tilfælde af vedvarende systemiske manifestationer kan dosis justeres hos børn, eller den behandlende læge skal genoverveje en fortsat behandling med Kineret.

Ældre population (≥ 65 år)

RA og COVID-19: Dosisjustering er ikke nødvendig. Dosering og administration er den samme som for voksne mellem 18 og 64 år.

CAPS: Der er begrænsede data hos ældre patienter. Der forventes ikke at være behov for dosisjusteringer.

Stills sygdom: Der er begrænsede data hos ældre patienter. Der forventes ikke at være behov for dosisjusteringer.

Pædiatrisk population (< 18 år)

Der foreligger ingen data hos børn under 8 måneder.

RA: Kinerets virkning hos børn med RA (JIA) i alderen 0 til 18 år er ikke klarlagt.

COVID-19: Kinerets virkning hos børn med COVID-19 i alderen 0 til 18 år er ikke klarlagt.

CAPS: Dosering og administration hos børn og spædbørn i alderen 8 måneder og ældre med en kropsvægt på 10 kilo eller derover er den samme som for voksne CAPS-patienter, baseret på kropsvægt.

FMF: Børn, der vejer under 50 kg, doseres pr. kropsvægt, med en anbefalet dosis på 1-2 mg/kg/dag. Patienter, der vejer 50 kg eller derover, doseres med 100 mg/dag. Hos børn med et utilstrækkeligt respons, kan dosis optrappes til 4 mg/kg/dag.

Der er begrænsede data for virkning af Kineret hos børn under 2 år med FMF.

Stills sygdom: Børn, der vejer under 50 kg, doseres pr. kropsvægt, med en startdosis på 1-2 mg/kg/dag. Patienter, der vejer 50 kg eller derover, doseres med 100 mg/dag. Hos børn med et utilstrækkeligt respons, kan dosis optrappes til 4 mg/kg/dag.

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig for patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse B). Kineret skal anvendes med forsigtighed hos patienter med svært nedsat leverfunktion.

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let nedsat nyrefunktion (kreatininclearance (CL_{cr}) 60 til 89 ml/minut). Kineret bør anvendes med forsigtighed hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion (CL_{cr} 30 til 59 ml/minut). Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion ($CL_{cr} < 30$ ml/minut) eller nyresygdom i slutstadiet, herunder dialyse, bør det overvejes at administrere den ordinerede dosis af Kineret hver anden dag.

Administration

Kineret indgives ved subkutan injektion.

Kineret leveres klar til brug i en gradueret fyldt injektionssprøjte. Den graduerede fyldte injektionssprøjte gør det muligt at give doser fra 20 til 100 mg. Eftersom den mindste dosis er 20 mg, er sprøjten ikke egnet til pædiatriske patienter med en kropsvægt på under 10 kg. Den fyldte injektionssprøjte må ikke omrystes. Instruktioner for anvendelse og håndtering er beskrevet under pkt. 6.6.

Det anbefales at benytte forskellige injektionssteder for at undgå gener på injektionsstedet. Afkøling af injektionsstedet, opvarmning af injektionssvæsken til stuetemperatur, brug af kolde omslag (før og efter injektion) og brug af topiske glukokortikoider og antihistaminer efter injektionen kan lindre tegn og symptomer på reaktioner på injektionsstedet.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 eller over for proteiner fra *E. coli*.

Behandling med Kineret må ikke igangsættes i tilfælde af patienter med neutropeni ($ANC < 1,5 \times 10^9/l$) (se pkt. 4.4).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Allergiske reaktioner

Allergiske reaktioner, herunder anafylaktiske reaktioner og angioødem, er rapporteret med hyppigheden "ikke almindelig". De fleste af disse reaktioner var makulopapuløse eller urtikarielle udslæt. Hvis en alvorlig allergisk reaktion forekommer, skal Kineret seponeres og passende behandling initieres.

Leverrelaterede hændelser

I kliniske studier er der set forbigående forhøjelser af leverenzymen. Disse forhøjelser har ikke kunnet associeres til tegn eller symptomer på hepatocellulære skader, undtagen hos én patient med SJIA, der udviklede alvorlig hepatitis i forbindelse med en infektion med cytomegalovirus.

Efter markedsføring er der indberettet leverhændelser, der ikke påvirker leverfunktionen. Størstedelen af patienterne er blevet behandlet for Stills sygdom, eller har haft prædisponerende faktorer, som f.eks. forhøjede aminotransferaser i anamnesen. Desuden er der blevet indberettet tilfælde af ikke-infektøs hepatitis, herunder lejlighedsvis hændelser af akut leversvigt, hos patienter med Stills sygdom i løbet af behandlingen med Kineret.

Leverhændelser hos patienter med Stills sygdom forekommer hovedsageligt i løbet af den første måned af behandling med Kineret. Rutinemæssig kontrol af leverenzymen i løbet af den første måned bør overvejes, især hvis patienten har prædisponerende faktorer, eller udvikler symptomer, der indikerer leverdysfunktion.

Kinerets virkning og sikkerhed hos patienter med $AST/ALT \geq 1,5 \times$ øvre normalniveau er ikke blevet evalueret.

Alvorlige infektioner

Kineret har været forbundet med forøget hyppighed af alvorlig infektion (1,8%) sammenlignet med placebo (0,7%) hos RA-patienter. For et lille antal patienter med astma var hyppigheden af alvorlig infektion højere hos Kineret-behandlede patienter (4,5 %) sammenlignet med placebobehandlede patienter (0 %). Disse infektioner relaterede sig hovedsageligt til luftvejene.

Kinerets sikkerhed og virkning hos patienter med kroniske og alvorlige infektioner er ikke blevet undersøgt.

Kineret-behandling bør ikke iværksættes i tilfælde af patienter med aktive infektioner. Kineret-behandling skal seponeres hos RA-patienter, hvis der udvikles en alvorlig infektion. Hos Kineret-behandlede CAPS- eller FMF-patienter er der risiko for sygdomsopblussen, når Kineret-behandlingen seponeres. Med nøje overvågning kan behandlingen med Kineret fortsættes, selv under en alvorlig infektion. Behandlingen af COVID-19 med Kineret kan fortsættes trods (sekundære) infektioner.

Læger bør udvise forsigtighed ved administration af Kineret til patienter, som har haft gentagne infektioner, eller som har en anden sygdom, som bevirker, at de er udsatte for at få infektioner.

Kinerets sikkerhed hos personer med latent tuberkulose kendes ikke. Der har været indberetninger om tuberkulose hos patienter, der modtager flere forskellige biologiske, anti-inflammatoriske behandlingsregimer. Patienten skal screenes for latent tuberkulose før iværksættelse af behandlingen med Kineret. Der skal også tages højde for de gældende medicinske retningslinjer.

Andre antireumatiske behandlinger har været sat i forbindelse med reaktivering af hepatitis B. Derfor skal der også udføres screening for viral hepatitis i henhold til offentliggjorte retningslinjer før igangsættelse af behandling med Kineret.

Nedsat nyrefunktion

Kineret elimineres ved glomerulær filtration og efterfølgende tubulær metabolisme. Som følge heraf falder plasmaclearance af Kineret med en nedsat nyrefunktion.

Dosisjustering er ikke nødvendig for patienter med let nedsat nyrefunktion (kreatininclearance (CL_{cr}) 60 til 89 ml/minut). Kineret bør anvendes med forsigtighed hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion (CL_{cr} 30 til 59 ml/minut). Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion ($CL_{cr} < 30$ ml/minut) eller nyresygdom i slutstadiet, herunder dialyse, bør det overvejes at administrere den ordinerede dosis af Kineret hver anden dag.

Neutropeni

Kineret blev ofte associeret med neutropeni ($ANC < 1,5 \times 10^9/l$) i placebokontrollerede studier af RA, og der er observeret tilfælde af neutropeni hos patienter med COVID-19, CAPS og Stills sygdom. Der henvises til pkt. 4.3 og 4.8 for yderligere oplysninger om neutropeni.

Behandling med Kineret bør ikke påbegyndes hos patienter med neutropeni ($ANC < 1,5 \times 10^9/l$). Det skal anbefales, at de neutrofile optællinger bliver foretaget inden behandling med Kineret påbegyndes, og når behandling med Kineret er i gang, månedligt de første 6 måneder og derefter kvartalsvist. Hos de patienter som bliver neutropeniske ($ANC < 1,5 \times 10^9/l$) bør ANC kontrolleres tæt og behandling med Kineret seponeres. Kinerets sikkerhed og virkning hos patienter med neutropeni er ikke blevet evalueret.

Lungehændelser

Der er indberettet hændelser af interstitiel lungesygdom, pulmonal alveolær proteinose og lungehypertension ved anvendelse efter markedsføringen, primært hos pædiatriske patienter med Stills sygdom behandlet med IL-6- og IL-1-hæmmere, herunder Kineret. Det ser ud som om, at patienter med trisomi 21 er overrepræsenteret. Ingen af disse hændelser blev indberettet i virksomhedssponsorerede kliniske studier af Stills sygdom. I et langsigtet non-interventionsstudie af sikkerhed hos 306 pædiatriske patienter med Stills sygdom oplevede én patient en alvorlig lungehændelse, en uspecificeret interstitiel lungesygdom. Der var ingen patienter med pulmonal

alveolær proteinose eller lungehypertension i studiet. Et kausalt forhold mellem Kineret og lungehændelser er ikke klarlagt.

Medikamentelt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)

Der er i sjældne tilfælde rapporteret om medikamentelt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) hos patienter i behandling med Kineret, fortrinsvis hos patienter med systemisk juvenil idiopatisk arthritis (SJIA). Det kan være nødvendigt at indlægge patienter med DRESS, da denne tilstand kan have dødelig udgang. Hvis der observeres tegn og symptomer på DRESS, og der ikke kan etableres en anden ætiologi, bør Kineret seponeres, og en anden behandling overvejes.

Amyloidose (systemisk)

Hos patienter med NOMID/CINCA som fik høje doser Kineret over længere tid og havde amyloidaflejringer på injektionsstedet (se pkt. 4.8), er der rapporteret isolerede tilfælde af systemisk AIL1RAP (IL-1-receptorantagonistprotein)-amyloidose efter markedsføring.

Hos patienter med bekræftede amyloidaflejringer på injektionsstedet anbefales observation for symptomer på systemisk amyloidose, herunder nøje overvågning for proteinuri.

Immunsuppression

Virkningen af behandling med Kineret hos patienter med eksisterende malignitet er ikke blevet undersøgt. Derfor kan det ikke anbefales at anvende Kineret hos patienter med eksisterende malignitet.

Maligniteter

RA-patienter kan have større risiko (gennemsnitligt 2-3 gange) for at udvikle lymfom. Kliniske studier har vist, at selv om hyppigheden af lymfom var større hos Kineret-behandlede patienter end den forventede hyppighed hos baggrundspopulationen, svarer forekomsten til de hyppigheder, der generelt rapporteres hos RA-patienter.

I kliniske studier var hyppigheden af malignitet den samme hos de Kineret-behandlede og de placebo-behandlede patienter, og den var ikke forskellig fra forekomsten i baggrundspopulationen. Endvidere er den generelle hyppighed af malignitet ikke øget i de 3 år, hvor patienter har modtaget behandling med Kineret.

Vaccinationer

I et placebokontrolleret klinisk studie (n = 126) blev der ikke registreret forskel i anti-tetanus antistofrespons mellem grupper behandlet med Kineret og grupper behandlet med placebo, når en tetanus/difteri toxoid-vaccine blev administreret sammen med Kineret. Der er ikke tilgængelige data over effekten af vaccination med andre inaktiverede antigener, eller COVID-19 vacciner, hos patienter, der behandles med Kineret.

Der er ikke tilgængelige data vedrørende effekten af levende vaccine eller den sekundære transmission af infektion ved levende vacciner hos patienter, der behandles med Kineret. Derfor bør levende vaccine ikke gives sammen med Kineret.

Ældre population (≥65 år)

Sammenlagt deltog 752 RA-patienter ≥65 år, inklusive 163 patienter ≥75 år og 173 COVID-19-patienter ≥ 65 år, i de kliniske studier. Samlet var der ingen forskel i sikkerhed og effektivitet observeret mellem disse patienter og de yngre patienter. Der er begrænset erfaring med behandling af ældre patienter med CAPS, FMF og Stills sygdom. Fordi der generelt er en højere hyppighed af infektioner hos den ældre population, bør der udvises særlig forsigtighed ved behandling af ældre patienter.

Samtidig behandling med Kineret og TNF α -antagonist

Samtidig behandling med Kineret og etanercept har været associeret med øget risiko for alvorlige infektioner og neutropeni hos RA-patienter sammenlignet med brugen af etanercept alene. Denne kombination har ikke vist øget kliniske fordele.

Samtidig administration af Kineret og etanercept eller andre TNF α -antagonister kan ikke anbefales (se pkt. 4.5).

COVID-19-patienter

Virkningen af behandlingen med Kineret er ikke klarlagt hos COVID-19-patienter med suPAR < 6 ng/ml.

Behandlingen med Kineret bør ikke iværksættes hos patienter, der har behov for ikke-invasiv eller invasiv mekanisk ventilering eller ekstrakorporeal membranoxygenisering (ECMO), da virkningen er ikke klarlagt hos disse patientpopulationer.

Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. 100 mg dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfri.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Interaktioner mellem Kineret og andre lægemidler er ikke undersøgt i formelle studier. I kliniske studier er interaktioner mellem Kineret og andre lægemidler (inklusiv non-steroid anti-inflammatorika, glukokortikoider og DMARD'er) ikke observeret.

Samtidig behandling med Kineret og TNF α -antagonist

I et klinisk studie hvor RA-patienter modtog grundbehandling med methotrexat, blev der observeret en øget hyppighed af alvorlige infektioner (7%) og neutropeni blandt patienter behandlet med Kineret og etanercept i kombination end blandt patienter kun behandlet med etanercept. Hyppigheden var også større end observeret tidligere i studier kun med Kineret. Samtidig behandling med Kineret og etanercept har ikke vist forøgede kliniske fordele.

Samtidig brug af Kineret og etanercept eller andre TNF α -antagonister kan ikke anbefales (se pkt. 4.4).

Cytochrom P450-substrater

Dannelsen af CYP450-enzymet undertrykkes af de forhøjede niveauer af cytokiner (f.eks. IL-1) under kronisk inflammation. I tilfælde af en IL-1-antagonist som anakinra kunne det således forventes, at dannelsen af CYP450-enzymet skulle kunne normaliseres under behandling. Dette ville være klinisk relevant for CYP450-substrater med et smalt terapeutisk indeks (f.eks. warfarin og phenytoin). Ved påbegyndelse eller afslutning af Kineret-behandling af patienter, der er i behandling med disse typer af lægemidler, kan det være relevant at overveje terapeutisk monitorering af disse produkters virkning eller koncentration, lige som det kan være nødvendigt at justere den individuelle dosis af lægemidlet.

For information om vaccinationer se pkt. 4.4.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af anakinra til gravide kvinder.

Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). For en sikkerheds skyld bør anakinra undgås under graviditeten og til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception.

Amning

Det er ukendt, om anakinra/metabolitter udskilles i human mælk. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Amning skal ophøre under behandling med Kineret.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Ikke relevant.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

I placebokontrollerede studier med RA-patienter var de hyppigst rapporterede bivirkninger med Kineret reaktioner på injektionsstedet, som var lette til moderate hos hovedparten af patienterne. Den væsentligste årsag til, at Kineret-behandlede RA-patienter ophørte med deres deltagelse i studie, var reaktioner på injektionsstedet. Hyppigheden af alvorlige bivirkninger i RA-studier hos studiepersoner ved den anbefalede dosis af Kineret (100 mg/dag) var sammenlignelig med hyppigheden ved placebo (7,1% sammenlignet med 6,5% i placebogruppen). Hyppigheden af alvorlige infektioner var større hos de Kineret-behandlede patienter sammenlignet med de patienter, som fik placebo (1,8% sammenlignet med 0,7%). Fald i antal af neutrofile granulocytter opstod oftere hos patienter, som fik Kineret, sammenlignet med placebo.

Data vedr. utilsigtede reaktioner hos patienter med COVID-19 baserer sig på et randomiseret, placebokontrolleret studie af 405 Kineret-behandlede patienter med COVID-19-lungebetændelse (SAVE-MORE-studiet). Hyppigheden af alvorlige utilsigtede reaktioner i anakinra-behandlingsgruppen var sammenlignelig med placebogruppen. Neutropeni, forhøjede leverfunktionsprøver, udslæt og reaktioner på injektionsstedet blev rapporteret hyppigere hos patienter, der fik Kineret, sammenlignet med placebo. Den samlede sikkerhedsprofil hos patienter med COVID-19, der blev behandlet med Kineret, svarer til sikkerhedsprofilen for Kineret-behandlede patienter med RA.

Data vedr. utilsigtede reaktioner hos CAPS-patienter baserer sig på en open-label studie af 43 patienter med NOMID/CINCA behandlet med Kineret i op til 5 år, med en samlet Kineret-eksponering på 159,8 patientår. I løbet af den 5-årige studie indberettede 14 patienter (32,6%) 24 alvorlige hændelser. Elleve alvorlige hændelser hos 4 (9,3%) patienter blev betragtet som relateret til Kineret. Der var ingen patienter, der trak sig fra Kineret-behandlingen på grund af bivirkninger.

Data fra bivirkninger hos patienter med Stills sygdom er baseret på et delvist open-label og delvist blindet, placebokontrolleret studie af 15 SJIA-patienter, der blev behandlet i op til 1,5 år, og et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie af 11 voksne og pædiatriske patienter med Stills sygdom (6 Kineret og 5 placebo), der blev behandlet i 12 uger og fulgt i yderligere 4 uger. Desuden udgør et langsigtet non-interventionsstudie af sikkerhed hos 306 pædiatriske patienter med Stills sygdom, indberetninger af bivirkninger og publicerede studier efter markedsføring understøttende data.

Data fra bivirkninger hos patienter med FMF er baseret på indberetninger af bivirkninger og publicerede studier efter markedsføring.

Der er ingen indikationer på, hverken fra disse studier eller fra bivirkningsrapporter efter markedsføring, at den samlede sikkerhedsprofil hos patienter med CAPS, FMF eller Stills sygdom er forskellig fra profilen hos patienter med RA, med undtagelse af observation efter markedsføring af en højere frekvens af indberettede leverhændelser hos patienter med Stills sygdom. Bivirkningstabellen nedenfor er derfor relevant for behandling med Kineret af RA, CAPS, FMF og Stills sygdom. Sikkerhedsprofilen forbliver uændret over tid under langvarig behandling af RA, CAPS og Stills sygdom.

Skema over bivirkninger

Bivirkningerne er angivet i overensstemmelse med MedDRA-systemorganklasserne og hyppighedskategori. Hyppighedskategorierne defineres ved hjælp af følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjældent ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), meget sjældent ($< 1/10\ 000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedskategori er bivirkningerne opstillet i rækkefølge efter faldende alvorlighed.

Medra-organsystem	Hyppighed	Bivirkning
Infektioner og parasitære sygdomme	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Alvorlige infektioner
Blod og lymfesystem	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Neutropeni Trombocytopeni
Immunsystemet	Ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$)	Allergiske reaktioner, herunder anafylaktiske reaktioner, angioødem, urticaria og pruritus
Nervesystemet	Meget almindelig ($\geq 1/10$)	Hovedpine
Lever og galdeveje	Ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$)	Forhøjede leverenzzymer
	Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)	Ikke-infektøs hepatitis
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig ($\geq 1/10$)	Reaktion på injektionsstedet
Hud og subkutane væv	Ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$)	Udslæt
	Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)	Amyloidaflejringer på injektionsstedet
Undersøgelser	Meget almindelig ($\geq 1/10$)	Forhøjet kolesterol

Alvorlige infektioner

Hyppigheden af alvorlige infektioner i RA-studier udført med den anbefalede dosis (100 mg/dag) var 1,8% hos de Kineret-behandlede patienter og 0,7% hos de placebo-behandlede patienter. Ved observationer i op til 3 år forblev hyppigheden af alvorlige infektioner stabil over tid. De observerede infektioner var primært bakterielle infektioner såsom cellulitis og pneumoni samt infektioner i knogler og led. De fleste patienter fortsatte med studiemedicinen, efter infektionen var behandlet.

I det kliniske studie med COVID-19 var sekundære alvorlige infektioner almindelige, men blev dog observeret mindre hyppigt hos patienter, der blev behandlet med Kineret, sammenlignet med patienter behandlet med placebo.

I et studie med 43 CAPS-patienter, der blev fulgt i op til 5 år, var hyppigheden af alvorlige infektioner 0,1/år, og de mest almindelige var lungebetændelse og gastroenteritis. Kineret blev midlertidigt seponeret hos én patient, alle øvrige patienter fortsatte Kineret-behandlingen under infektionerne.

I et studie med 15 SJIA-patienter, der blev fulgt i op til 1,5 år, udviklede en patient en alvorlig hepatitis i forbindelse med en infektion med cytomegalovirus. I et studie med 11 patienter med Stills sygdom (SJIA og AOSD), der blev randomiseret til Kineret (6 patienter) eller placebo (5 patienter) og fulgt i 16 uger, blev der ikke indberettet alvorlige infektioner. I et langsigtet non-interventionsstudie Kinerets sikkerhed hos 306 pædiatriske patienter med Stills sygdom, der blev fulgt i op til mere end 9 år (den gennemsnitlige varighed af behandlingsforløbet med Kineret var 17,0 (standardafvigelse 21,1) måneder og den mediane varighed var 8,9 måneder, blev der indberettet alvorlige infektioner hos 13 patienter. Fra indberetninger af utilsigtede hændelser og offentliggjorte studier efter markedsføring er der ingen indikationer for, at typerne og sværhedsgraden af infektioner hos patienter med FMF er forskellig fra infektionerne hos patienter med RA, CAPS eller Stills sygdom.

I kliniske RA-studier og ved anvendelse efter markedsføringen har man observeret sjældne tilfælde af opportunistiske infektioner, herunder bl.a. svampe-, mykobakterielle, bakterielle og virale infektioner. Infektioner er blevet observeret i alle organsystemer og er blevet rapporteret hos patienter, som udelukkende behandles med Kineret, eller som får kombinationsbehandling med immunsuppressiva.

Neutropeni

I placebokontrollerede RA-studier med Kineret var behandling forbundet med en lille reduktion af gennemsnitsværdierne for det totale antal hvide blodlegemer og det absolutte neutrofiltal (ANC). Neutropeni (ANC $<1,5 \times 10^9/l$) blev rapporteret hos 2,4% af patienterne som fik Kineret sammenlignet med 0,4% af placebopatienterne. Ingen af disse patienter havde alvorlige infektioner associeret med neutropeni.

I det kliniske studie med COVID-19 blev neutropeni rapporteret hos 3,0 % af patienter, der blev behandlet med Kineret, og hos 0,5 % af patienter, der fik placebo. Alle uønskede hændelser med neutropeni var af let eller moderat sværhedsgrad.

I et studie med 43 CAPS-patienter, der blev fulgt i op til 5 år, blev neutropeni indberettet for 2 patienter. Begge neutropeni-episoder gik over med tiden med fortsat Kineret-behandling.

I et studie med 15 SJIA-patienter, der blev fulgt i op til 1,5 år, blev der indberettet én hændelse af forbigående neutropeni. I et studie med 11 patienter med Stills sygdom (SJIA og AOSD), der blev randomiseret til Kineret (6 patienter) eller placebo (5 patienter) og fulgt i 16 uger, blev der ikke indberettet neutropeni. I et langsigtet non-interventionsstudie af sikkerhed hos 306 pædiatriske patienter med Stills sygdom, der blev fulgt i op til mere end 9 år (den gennemsnitlige varighed af behandlingsforløbet med Kineret var 17,0 (standardafvigelse 21,1) måneder og den mediane varighed var 8,9 måneder), blev der indberettet 5 hændelser med neutropeni, inklusive 1 hændelse med febril neutropeni.

Trombocytopeni

I kliniske studier med RA-patienter er trombocytopeni blevet indberettet hos 1,9 % af de behandlede patienter sammenlignet med 0,3 % i placebogruppen. Der har været tale om lette tilfælde af trombocytopeni, dvs. med trombocytal $>75 \times 10^9/l$. Let trombocytopeni er også set hos CAPS-patienter.

Efter markedsføring af Kineret har der været indberetninger om trombocytopeni, herunder lejlighedsvis *case*-rapporter, der indikerer af alvorlig trombocytopeni (dvs. trombocytal $<10 \times 10^9/l$).

Allergiske reaktioner

Allergiske reaktioner, herunder anafylaktiske reaktioner, angioødem, urticaria, udslæt og pruritus, er rapporteret med hyppigheden "ikke almindelig" med Kineret. De fleste af disse reaktioner var makulopapulære eller urtikarielle udslæt.

I et studie med 43 CAPS-patienter, der blev fulgt i op til 5 år, var ingen af de allergiske reaktioner alvorlige, og ingen krævede seponering af Kineret-behandlingen.

I et studie med 15 SJIA-patienter, der blev fulgt i op til 1,5 år, var ingen af de allergiske reaktioner alvorlige, og ingen krævede seponering af Kineret. I et studie med 11 patienter med Stills sygdom (SJIA og AOSD), der blev randomiseret til Kineret (6 patienter) eller placebo (5 patienter) og fulgt i 16 uger, blev der indberettet allergiske reaktioner.

I et studie med 12 FMF-patienter behandlet i 4 måneder med Kineret i et publiceret, randomiseret, kontrolleret studie blev ingen af de allergiske reaktioner rapporteret som alvorlige, og ingen krævede seponering af Kineret.

I det kliniske studie med COVID-19 ansås ingen allergiske reaktioner for at være forbundet med Kineret.

Immunogenicitet

I kliniske RA-studier blev op til 3 % af de voksne patienter mindst én gang i løbet af studie testet seropositive for neutraliserende anti-anakinra-antistoffer. Forekomsten af antistoffer var typisk forbigående og ikke forbundet med kliniske bivirkninger eller reduceret virkning. Herudover testede 6 % ud af 86 af de pædiatriske patienter med JIA i et klinisk studie, hvoraf ingen af de 15 patienter med SIJA-subtypen, mindst én gang i løbet af studie seropositive for neutraliserende anti-anakinra-antistoffer. I et klinisk studie med 6 patienter, der blev randomiseret til anakinra i 12 uger for Stills sygdom (SJIA og AOSD), udviklede alle patienter ADA'er, men ingen af patienterne testede seropositive for neutraliserende anti-anakinra-antistoffer.

De fleste CAPS-patienter i studie 03-AR-0298 udviklede anakinra anti-lægemiddel antistoffer. Dette var ikke associeret med nogen klinisk signifikant indvirkning på farmakokinetik, virkning eller sikkerhed.

Leverhændelser

I kliniske studier er der set forbigående forhøjelser af leverenzymmer. Disse forhøjelser har ikke kunnet associeres til tegn eller symptomer på hepatocellulære skader, undtagen for en patient med SJIA, som udviklede alvorlig hepatitis i forbindelse med en infektion med cytomegalovirus.

Under anvendelsen efter markedsføringen er der modtaget isolerede indberetninger, der peger på ikke-infektøs hepatitis. Leverhændelser under brugen efter markedsføringen er hovedsageligt blevet indberettet for patienter, der er blevet behandlet for Stills sygdom, og hos patienter med prædisponerende faktorer, som f.eks. forhøjede transaminaser i anamnesen før påbegyndelsen af Kineret-behandlingen.

Reaktioner på injektionsstedet

Reaktionerne på injektionsstedet viser sig typisk inden for de første 2 ugers behandling og forsvinder inden for 4-6 uger. Udvikling af reaktioner på injektionsstedet hos patienter, som ikke tidligere havde oplevet en reaktion på injektionsstedet, var ikke almindelig efter den første måneds behandling.

Den hyppigste og mest konsekvent rapporterede behandlingsrelaterede bivirkning hos RA-patienter i forbindelse med Kineret var reaktioner på injektionsstedet. Hovedparten (95%) af reaktionerne blev beskrevet som lette til moderate. De blev typisk karakteriseret ved et eller flere af følgende symptomer: erytem, ekkymose, inflammation og smerte. Ved en dosis på 100 mg/dag udviklede 71% af RA-patienterne en reaktion på injektionsstedet sammenlignet med 28% af de placebobehandlede patienter.

I et studie med 43 CAPS-patienter, der blev fulgt i op til 5 år, var der ingen, der afbrød Kineret-behandlingen hverken midlertidigt eller permanent på grund af reaktioner på injektionsstedet.

I et studie med 15 SJIA-patienter, der blev fulgt i op til 1,5 år, var de mest almindelige og konsistent indberettede behandlingsrelaterede bivirkninger forbundet med behandling med Kineret reaktioner på injektionsstedet. En ud af de 15 patienter seponerede behandlingen på grund af reaktioner på injektionsstedet. I et placebokontrolleret studie med 11 patienter med Stills sygdom (SJIA og AOSD), der blev randomiseret til Kineret (6 patienter) eller placebo (5 patienter) i 12 uger, forekom ISR'er i begge behandlingsgrupper, hvoraf alle var af let sværhedsgrad. Ingen patienter seponerede behandlingen på grund af ISR'er. I et langsigtet non-interventionsstudie af sikkerhed hos 306 pædiatriske patienter med Stills sygdom, der blev fulgt i op til mere end 9 år (den gennemsnitlige varighed af et behandlingsforløb med Kineret var 17,0 (standardafvigelse 21,1) måneder og den mediane varighed var 8,9 måneder), var incidensraten på 1,6 pr. 100 patientår for ISR'er af moderat til svær intensitet.

Hos patienter med FMF var typer og hyppigheder af reaktioner på injektionsstedet sammenlignelige med reaktioner observeret ved RA og SJIA. Seponeringer som følge af reaktioner på injektionsstedet er også forekommet hos patienter med FMF.

Hos patienter med COVID-19, der blev behandlet med Kineret, blev reaktioner på injektionsstedet rapporteret med lav hyppighed.

Amyloidaflejringer på injektionsstedet

Ved brug efter markedsføring er der blevet indberettet enkelte tilfælde af amyloidaflejringer på injektionsstedet hos patienter med NOMID/CINCA, som fik høje doser af Kineret injiceret subkutant i det samme hudområde over lange perioder. Det anbefales derfor at skifte mellem injektionsstederne.

Forhøjet kolesterol

I kliniske RA-studier med 775 patienter, som blev behandlet med daglige Kineret-doser på 30 mg, 75 mg, 150 mg, 1 mg/kg eller 2 mg/kg, var der en stigning på 2,4 til 5,3 % i det totale kolesterolniveau 2 uger efter påbegyndt Kineret-behandling. Der blev ikke fundet et dosis-responsforhold. Et tilsvarende mønster sås efter 24 ugers Kineret-behandling. Placebobehandling (n = 213) resulterede i et fald i total-kolesterol på cirka 2,2 % ved uge 2 og 2,3 % ved uge 24. Der findes ingen data for LDL- eller HDL-kolesterol.

Pædiatrisk population

Kineret er blevet undersøgt hos 36 patienter med CAPS, 21 patienter med SJIA og 71 patienter med andre former for JIA. i alderen fra 8 måneder til <18 år i op til 5 år. Med undtagelse af infektioner og relaterede symptomer, der blev indberettet hyppigere for patienter <2 år, var sikkerhedsprofilen ens i alle pædiatriske aldersgrupper. Desuden er 306 pædiatriske patienter med Stills sygdom blevet fulgt i op til mere end 9 år i et langsigtet non-interventionsstudie af sikkerhed. Sikkerhedsprofilen hos pædiatriske patienter svarede til den, der ses hos voksne populationer, og der sås ingen klinisk relevante nye utilsigtede reaktioner.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Ingen dosisbegrænsende toksiciteter blev observeret i kliniske studier. I studier af sepsis modtog 1.015 patienter Kineret i doser på op til 2 mg/kg/time i.v. (~35 gange den anbefalede dosis til RA) over en 72 timers behandlingsperiode. Profilen af uønskede hændelser i disse studier viser ingen forskel fra det, som er fundet i studier hos patienter med reumatoid artrit.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunsuppressiva, interleukinhæmmere, ATC-kode: L04AC03

Virkningsmekanisme

Anakinra neutraliserer den biologiske aktivitet af interleukin-1 α (IL-1 α) og interleukin-1 β (IL-1 β) ved kompetitiv hæmning af bindingen til interleukin-1 type I receptor (IL-1RI). Interleukin-1 (IL-1) er et pivotalt pro-inflammatorisk cytokin, som medierer mange cellulære responser inklusiv dem, som er vigtige ved synovial inflammation.

Farmakodynamisk virkning

IL-1 findes i plasma og i synovialvæske hos patienter med reumatoid artrit, og der er blevet rapporteret en korrelation mellem IL-1-koncentrationen i plasma og aktiviteten i sygdommen. Anakinra hæmmer de reaktioner, som IL-1 fremkalder *in vitro*, inklusive induktionen af nitrit oxid samt prostaglandin E₂ og/eller kollagenaseproduktionen i synovialceller, fibroblaster og kondrocytter.

Hos COVID-19 patienter er progression fra nedre luftvejsinfektion (LRTI) til svært respirationssvigt (*Severe Respiratory Failure* - SRF) afhængig af tidlig frigivelse af IL-1 α fra virusinficerede lungeepitelceller, hvilket dernæst stimulerer yderligere cytokinproduktion, inklusive IL-1 β fra alveolære makrofager.

Spontane mutationer i CIAS1/NLRP3-genet er blevet identificeret hos et flertal af patienter med CAPS. CIAS1/NLRP3 koder for cryopyrin, en komponent i inflammasomet. Det aktiverede inflammasom resulterer i proteolytisk modning og udskillelse af IL-1 β , som har en bred vifte af virkninger herunder systemisk inflammation. Ubehandlede CAPS-patienter er kendetegnet ved forhøjet CRP, SAA og IL-6 i forhold til de normale serumniveauer. Administration af Kineret resulterer i et fald i akutfasereaktanter, lige som der er observeret en nedsat udtrykkelse af IL-6. De reducerede akutfaseproteinniveauer bemærkes i løbet af de første ugers behandling.

Hos patienter med FMF fører mutation af MEFV-genet, der koder for pyrin, til fejlfunktion og overproduktion af interleukin-1 β (IL-1 β) i FMF-inflammasomet. Ubehandlet FMF er karakteriseret ved øget CRP og SAA. Administration af Kineret resulterer i et fald i akutfasereaktanter (f.eks. CRP og SAA).

Udover forskellige grader af artrit er Stills sygdom karakteriseret ved systemiske inflammatoriske kendetegn, såsom høj feber, hududslæt, hepatosplenomegali, serositis og et øget niveau af reaktanter i den akutte fase, ansporet af IL-1-aktiviteten. Systemisk vides IL-1 at forårsage feberresponset fra hypothalamus og anspore hyperalgesi. IL-1's rolle i patogenesen af Stills sygdom er blevet vist i ex vivo- og genekspressionsstudier.

Klinisk virkning og sikkerhed ved RA

Anakinras sikkerhed og virkning i kombination med methotrexat er blevet påvist hos 1.790 RA-patienter ≥ 18 år med forskellig sværhedsgrad af sygdom.

Klinisk respons på anakinra sås som regel i løbet af 2 uger efter behandlingen var påbegyndt, og var vedvarende ved fortsat behandling med anakinra. Maksimal klinisk respons sås oftest i løbet af de første 12 uger efter behandlingen var påbegyndt.

Kombineret anakinra- og methotrexat-behandling viste en statistisk og klinisk signifikant reduktion i sværhedsgraden af symptomer på RA hos patienter som havde haft utilstrækkelig effekt af behandling med methotrexat alene (38% versus 22% respondere, målt efter ACR₂₀-kriterier). Signifikante forbedringer blev observeret hvad angår smerte, ømme led, fysisk funktionsevne (HAQ score), akutfasereaktanter og i patientens og lægens totale vurdering.

Røntgenundersøgelser har været medtaget i en klinisk studie med anakinra. Denne viste ingen skadelig effekt på ledbrusk.

Klinisk virkning og sikkerhed ved COVID-19

Kinerets sikkerhed og virkning blev evalueret hos patienter med COVID-19-lungebetændelse i alderen ≥ 18 år med risiko for udvikling af svært respirationssvigt i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie. Patientpopulationen, der indgik i SAVE-MORE-studiet, var indlagt med bekræftet COVID-19-pneumoni (LRTI radiologisk bekræftet ved røntgen eller CT af brystet), og blev anset for at være i risiko for at udvikle SRF, bestemt ved en forhøjelse i suPAR (≥ 6 ng/ml). Patienterne havde et suPAR-niveau ≥ 6 ng/ml, målt med suPARnostic Quick Triage-sættet. Disse patienter var endnu ikke progredieret til SRF (dvs. eksklusionskriterierne var: et pO₂/FiO₂-forhold på under 150 mmHg, eller påkrævet mekanisk ventilering, NIV eller ECMO). Størstedelen af patienterne fik supplerende oxygen med lavt eller højt flow ved screening (81,6 %). Der indgik 606 patienter i studiet, og virkningsanalysen blev udført hos intention-to-treat (ITT)-populationen, der bestod af 594 patienter, hvoraf 189 patienter blev randomiseret til placebo+SoC-armen og 405 patienter til anakinra+SoC-armen. Størstedelen af patienterne (91,4 %) havde svær COVID-19-pneumoni, og 8,6 % af patienterne havde moderat COVID-19-pneumoni, da behandlingen blev påbegyndt. 85,9 % af patienterne fik dexamethason. Den gennemsnitlige (SD) varighed af Kineret-behandlingen var 8,4 (2,1) dage. Studiets primære endepunkt var sammenligningen af WHO's 11-punkts kliniske

progressionsskala (*Clinical Progression Scale, CPS*) mellem de to behandlingsarme ved dag 28. WHO's 11-punkts CPS giver en måling af sygdommens sværhedsgrad på en skala fra 0 (ikke inficeret), 1-3 (mild sygdom), 4-5 (indlagt – moderat sygdom), 6-9 (indlagt – svær sygdom med stigende grader af NIV, MV og ECMO) til 10 (død). Ud af patienterne randomiseret i SAVE-MORE-studiet havde 8,6 % WHO-CPS ved *baseline* på 4, 84,7 % havde WHO-CPS ved *baseline* på 5 og 6,7 % havde WHO-CPS ved *baseline* på 6.

Hos patienter behandlet med Kineret i op til 10 dage blev der påvist en signifikant forbedring af klinisk status i henhold til WHO-CPS ved dag 28 sammenlignet med placebo (OR: 0,36 [95 % CI 0,26 til 0,50] $P < 0,001$). Der blev observeret forbedring af patienternes kliniske status ved dag 14. Behandlingsfordelen ved Kineret blev understøttet af en stigning i antallet af patienter, som blev helt raske og en reduktion i antallet af patienter, som progredierede til svært respirationssvigt eller død, sammenlignet med placebo. Der blev ikke observeret nogen nye sikkerhedssignaler eller sikkerhedsbetænkeligheder fra brugen af Kineret til behandling af COVID-19.

Klinisk virkning og sikkerhed ved CAPS

Kinerets sikkerhed og virkning er blevet påvist hos CAPS-patienter med forskellig sværhedsgrad af sygdom. I en klinisk studie, der omfattede 43 voksne og pædiatriske patienter (36 patienter i alderen fra 8 måneder til <18 år) med alvorlig CAPS (NOMID/CINCA og MWS), sås der et klinisk respons på anakinra inden for 10 dage efter indledning af behandling hos alle patienter, og dette blev opretholdt i op til 5 år med fortsat administration af Kineret.

Kineret-behandling reducerer manifestationerne af CAPS signifikant, herunder reduceres hyppigt forekommende symptomer som f.eks. feber, udslæt, ledsmerter, hovedpine, træthed og røde øjne. Der ses et hurtigt og vedvarende fald i koncentrationen af de inflammatoriske biomarkører serum amyloid A (SAA), C-reaktivt protein (CRP) og erythrocytsedimentationsraten (ESR) og en normalisering af inflammatoriske hæmatologiske ændringer. I de alvorlige former af CAPS forbedrer langtidsbehandling de systemiske inflammatoriske organmanifestationer i øjet, det indre øre og CNS. Hørelse og synsstyrke forringedes ikke yderligere under behandlingen med anakinra.

En analyse af behandlingsrelaterede bivirkninger klassificeret efter tilstedeværelsen af CIAS1-mutation viste, at der ikke var væsentlige forskelle mellem CIAS1- og non-CIAS1-grupperne for så vidt angår den generelle forekomst af bivirkningsindberetninger, der var henholdsvis 7,4 og 9,2. Tilsvarende resultater opnåedes for grupperne på SOC-niveauet, med undtagelse af øjenlidelser med 55 bivirkninger (forekomst 0,5), hvoraf 35 var okulær hyperæmi (som også kan være et symptom på CAPS) i CIAS1-gruppen og 4 bivirkninger i non-CIAS1-gruppen (forekomst 0,1).

Klinisk virkning og sikkerhed ved FMF

Kinerets sikkerhed og virkning ved behandling af patienter med colchicin-resistent FMF er blevet påvist i et randomiseret, dobbeltblindet og placebokontrolleret publiceret studie med en behandlingsperiode på 4 måneder. Primære virkningsudfald var antallet af anfald pr. måned, og antallet af patienter med gennemsnitligt <1 anfald pr. måned. 25 patienter med colchicin-resistent FMF indgik, 12 blev randomiseret til Kineret og 13 til placebo. Det gennemsnitlige antal anfald pr. patient pr. måned var signifikant lavere hos dem, der fik Kineret (1,7), sammenlignet med placebo (3,5). Antallet af patienter med <1 anfald pr. måned var signifikant højere i Kineret-gruppen, 6 patienter, sammenlignet med ingen i placebogruppen.

Yderligere publicerede data hos patienter med FMF, som var intolerante over for colchicin eller med colchicin-resistent FMF viser, at Kinerets kliniske virkning er evident både ved kliniske symptomer på anfald samt som nedsatte niveauer af inflammationsmarkører, såsom CRP og SAA. I de publicerede studier var sikkerhedsprofilen ved anakinra hos patienter med FMF generelt sammenlignelig med profilen for andre indikationer.

Klinisk virkning og sikkerhed ved Stills sygdom

Sikkerheden og virkningen af Kineret til behandling af Stills sygdom (SJIA og AOSD) blev evalueret i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret multicenterstudie af 11 patienter (i alderen 1 til 51 år), der blev behandlet i 12 uger, hvoraf 6 patienter fik Kineret. Kineret var effektivt til behandlingen af Stills sygdom som påvist af superioritet over for placebo i det primære endepunkt ACR30-respons med fravær af feber i uge 2 (p-værdi = 0,0022). Den påviste virkning af Kineret i ACR30-, ACR50-, ACR70- og ACR90-responser i uge 2 blev opretholdt under hele behandlingsperioden på 12 uger. Der blev ikke observeret nogen relevante, uventede sikkerhedsfund i studiet, og resultaterne var overensstemmende med Kinerets kendte sikkerhedsprofil.

Sikkerheden og virkningen er blevet vist i et publiceret, randomiseret, kontrolleret studie af 24 SJIA-patienter, der blev behandlet med Kineret i op til 1 år. Efter en 1-månedes blindet fase blev 8 ud af 12 patienter i gruppen behandlet med Kineret identificeret som modificerede ACRpedi30-respondere, sammenlignet med 1 ud af 12 i placebogruppen. På det samme tidspunkt blev 7 ud af 12 i gruppen behandlet med Kineret klassificeret som ACRpedi50-respondere, og 5 ud af 12 som ACRpedi70-respondere, sammenlignet med ingen i placebogruppen. 16 patienter gennemførte den efterfølgende open-label fase, og blandt 7 respondere ved måned 12 havde 6 stoppet glukokortikoidbehandlingen, og 5 af dem havde inaktiv sygdom.

I et publiceret, prospektivt, ikke-kontrolleret, observationsstudie med en kohorte på 20 patienter med nyopstået SJIA blev Kineret anvendt som indledende behandling, efter manglende respons på NSAID'er, men før DMARD'er, systemiske glukokortikoider eller andre biologiske stoffer blev anvendt. Behandlingen med Kineret førte til en normalisering af kropstemperaturen hos 18 ud af 20 patienter. Efter 1 års opfølgning viste 18 ud af 20 patienter mindst et adapteret ACRpedi 70-respons, og 17 ud af 20 patienter opnåede et adapteret ACRpedi 90-respons samt inaktiv sygdom.

Et non-interventionsstudie af sikkerhed hos 306 pædiatriske patienter med Stills sygdom bekræftede den langsigtede sikkerhedsprofil for Kineret uden nogen nye sikkerhedsfund. Ca. halvdelen (46,1 %) af patienterne blev behandlet kontinuerligt med Kineret i mindst 1 år, og 28,1 % i mindst 2 år. Bivirkningsmønster og -hyppighed, herunder alvorlige bivirkninger, var overensstemmende med den kendte sikkerhedsprofil for Kineret. Generelt var bivirkningsraten højest i løbet af de første 6 måneder af behandlingen og betydeligt lavere i senere tidsperioder. Der var ingen dødsfald under behandlingen med Kineret. Få patienter ophørte med behandlingen på grund af bivirkninger. Hovedårsagen til seponering af Kineret var manglende effekt, men den anden mest almindelige årsag til seponering var sygdomsremission. Langsigtet behandling med Kineret hos patienter med SJIA var veltolereret, uden nogen overordnet stigning i incidensraten for bivirkninger, inklusive makrofag aktiveringssyndrom (MAS), over tid.

Sikkerheden og virkningen af Kineret versus DMARD er blevet rapporteret i et publiceret 24-ugers, randomiseret, open-label multicenterstudie med 22 patienter med glukokortikoidafhængig, refraktær AOSD. Ved uge 24 var 6 ud af 12 patienter, der fik Kineret, i remission, versus 2 ud af 10 patienter, der fik DMARD'er. I løbet af en open-label forlængelsesfase var det muligt at skifte eller tilføje behandling med det lægemiddel, der blev sammenlignet med, hvis der ikke opstod forbedring i løbet af 24 uger. 17 patienter gennemførte open-label forlængelsesfasen (uge 52), hvoraf 7 ud af 14 patienter i behandling med Kineret, og 2 ud af 3 patienter i behandling med DMARD'er var i remission på dette tidspunkt.

Yderligere publicerede data for Stills sygdom indikerer, at Kineret inducerer en hurtig normalisering af systemiske karakteristika, såsom feber, udslæt og forhøjelse af reaktanter i den akutte fase. Glukokortikoiddoser kan i mange tilfælde reduceres, efter behandlingen med Kineret påbegyndes.

Pædiatrisk population

Generelt er Kinerets virknings- og sikkerhedsprofil sammenlignelig hos voksne og pædiatriske patienter med CAPS eller Stills sygdom.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Kineret i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population med CAPS og RA (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Sikkerhed hos pædiatriske RA-patienter (JIA)

Kineret blev undersøgt i et enkeltrandomiseret, blindet multicenterstudie, der omfattede 86 patienter med polyartikulært forløb af JIA (i alderen 2-17 år), der modtog en daglig dosis på 1 mg/kg subkutan, op til en maksimumsdosis på 100 mg. De 50 patienter, der opnåede et klinisk respons efter en 12-ugers open-label indkøring, blev randomiseret til Kineret (25 patienter) eller placebo (25 patienter), administreret dagligt i yderligere 16 uger. En undergruppe af disse patienter fortsatte open-label-behandlingen med Kineret i op til 1 år i en ledsagende forlængelsesstudie. En bivirkningsprofil svarende til den, der ses hos voksne RA-patienter, sås i disse studier. Disse studiedata er ikke tilstrækkelige til at påvise virkning, og pædiatrisk anvendelse af Kineret frarådes derfor i tilfælde af JIA.

Immunogenicitet

Se pkt. 4.8.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Anakinras absolutte biotilgængelighed efter 70 mg subkutan bolusinjektion hos raske studiepersoner (n = 11) er 95%. Absorptionsprocessen er den hastighedsbestemmende faktor for anakinras elimination fra plasma efter subkutan injektion. Hos studiepersoner med RA opstod den maksimale plasmakoncentrationen af anakinra 3 til 7 timer efter subkutan administration af anakinra i kliniske relevante doser (1 til 2 mg/kg; n = 18). Plasmakoncentrationen reduceredes uden nogen klar fordelingsfase, og den terminale halveringstid varierede fra 4 til 6 timer. Hos RA-patienter blev ingen uforudset akkumulation af anakinra observeret efter daglige subkutane doser i op til 24 uger. Gennemsnitlige (SD) estimer af clearance (CL/F) og fordelingsvolumen (Vd/F) i henhold til en populationsanalyse af data fra to PK-studier med 35 RA-patienter var henholdsvis 105(27) ml/min og 18,5(11) l. Data fra mennesker og dyr påviste, at nyren er det organ, der i alt væsentlighed er ansvarlig for elimineringen af anakinra. Clearance af anakinra hos RA-patienter øgedes med en øget kreatininclearance.

Effekten af demografiske kovarianter på anakinras farmakokinetik blev undersøgt ved brug af en farmakokinetisk populationsanalyse omfattende 341 patienter som modtog daglig subkutan injektion af anakinra i doser på 30, 75 og 150 mg i op til 24 uger. Den estimerede anakinra-clearance stiger med stigende kreatininclearance og kropsvægt. Farmakokinetiske populationsanalyser viser at gennemsnitsværdien for plasmaclearance efter subkutan bolusadministration var cirka 14% større hos mænd end hos kvinder og cirka 10% større hos studiepersoner <65 år end hos studiepersoner ≥65 år. Imidlertid udgjorde køn og alder ikke signifikante faktorer for den gennemsnitlige plasma-clearance efter justering for kreatininclearance og kropsvægt. Der er ikke behov for dosisjustering baseret på alder eller køn.

Generelt svarer farmakokinetikken hos CAPS-patienter til den, der ses hos RA-patienter. Hos CAPS-patienter har der været bemærket en tilnærmet dosislinearitet med en let tendens til en mere end proportional stigning. Der mangler farmakokinetiske data for børn <4 år, men der er kliniske erfaring fra en alder af 8 måneder, og der er ikke blevet identificeret nogen sikkerhedsproblemer ved behandlingsstart med den anbefalede daglige dosis på 1-2 mg/kg. Der mangler farmakokinetiske data for ældre CAPS-patienter. Fordeling i cerebrospinalvæsken er blevet påvist.

Den mediane steady-state dosisnormaliserede anakinra-koncentration hos SJIA-patienter (i alderen 3 til 17 år) i løbet af 28 uger svarede til, hvad der blev observeret hos RA-patienter.

Nedsat leverfunktion

Der er blevet udført en studie, der omfattede 12 patienter med hepatisk dysfunktion (Child-Pugh-klasse B), der fik en enkelt intravenøs dosis på 1 mg/kg. De farmakokinetiske parametre adskilte sig ikke væsentligt fra raske voksne, bortset fra et fald i clearance på cirka 30% sammenlignet med data fra en studie med raske frivillige. Et tilsvarende fald i kreatininclearance sås i populationen med leversvigt. Således kan faldet i clearance sandsynligvis forklares med en nedsat nyrefunktion hos denne population. Disse data understøtter, at der ikke er behov for nogen dosisjustering i tilfælde af patienter med hepatisk dysfunktion af Child-Pugh-klasse B. Se pkt. 4.2.

Nedsat nyrefunktion

Kinerets gennemsnitlige plasma-clearance hos studiepersoner med mild (kreatininclearance 50-80 ml/min) og moderat (kreatininclearance 30-49 ml/min) nyreinsufficiens blev reduceret med henholdsvis 16% og 50%. Ved svær nyreinsufficiens og terminal nyresygdom (kreatininclearance <30 ml/min) faldt den gennemsnitlige plasma-clearance med henholdsvis 70% og 75%. Mindre end 2,5% af den administrerede Kineret-dosis blev fjernet med hæmodialyse eller kontinuert, ambulant peritonealdialyse. Disse data understøtter, at der ikke er behov for nogen dosisjustering i tilfælde af patienter med let nedsat nyrefunktion (CL_{cr} 50 til 80 ml/minut). Se pkt. 4.2.

5.3 Non-klinske sikkerhedsdata

Anakinra har ikke vist nogen effekt på fertilitet, tidlig udvikling, embryo/fosterudvikling eller peri- eller postnatal udvikling hos rotter i doser op til 100 gange den humane dosis (2 mg/kg/dag). Der er ikke observeret nogen effekt på embryo/fosterudviklingen hos kaniner ved doser 100 gange den humane dosis.

I en standard opsætning af test som er designet til at identificere risici med hensyn til DNA, inducerede anakinra hverken genmutationer hos bakterier eller pattedyr. Anakinra forøgede heller ikke antallet af kromosomabnormaliteter eller micronuclei i knoglemarvsceller hos mus. Langtidsstudier til vurdering af anakinras karcinogene potentiale ikke blevet udført. Resultater fra mus, som overproducerer IL-1, og IL-1ra mutant knock-out mus viste ikke forøget risiko for udvikling af kræft.

Et formelt toksikologisk og toksikokinetisk interaktionsstudie hos rotter viste ikke tegn på, at Kineret forandrer methotrexats toksikologiske eller farmakokinetiske profil.

Rotteunger behandlet med doser på op til 100 gange doseringen til mennesker fra dag 7 efter fødslen til adolescens, viste ikke nogen tegn på bivirkninger af behandlingen.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Citronsyre, vandfri
Natriumchlorid
Dinatriumedetatdihydrat
Polysorbat 80
Natriumhydroxid
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

Ved ambulant anvendelse kan Kineret opbevares ved stuetemperatur op til 25 °C i maks. 72 timer. Efter Kineret tages ud af køleskabet, skal det anvendes i løbet af 72 timer eller bortskaffes. Efter opbevaring ved stuetemperatur må Kineret ikke sættes tilbage i køleskabet.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

0,67 ml injektionsvæske, opløsning, i en gradueret fyldt injektionssprøjte (type 1 glas) med stempelprop (brombutylgummi) og 29 G kanyler. Den fyldte injektionssprøjte har en udvendig kanylebeskyttelse af hård plast, som er fæstnet til den indvendige kanylehætte.

Pakningsstørrelser med 1, 7 eller 28 fyldte injektionssprøjter (multipakning indeholdende 4 pakninger med 7 fyldte injektionssprøjter).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Kineret er en steril injektionsvæske. Den fyldte injektionssprøjte må kun anvendes én gang.

Må ikke omrystes. Den fyldte injektionssprøjte bør have stuetemperatur før injektion.

Før administration kontrolleres opløsningen for synlige partikler og misfarvning. Kun opløsninger, som er klare, farveløse til hvide, og som evt. indeholder produktrelaterede semitransparente eller hvide amorfe partikler, må injiceres.

Disse partikler påvirker ikke produktets kvalitet.

Den fyldte injektionssprøjte er kun til engangsbrug. Ikke anvendt lægemiddel skal bortskaffes. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-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 MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 8. marts 2002
Dato for seneste fornyelse: 20. marts 2007

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG
FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

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

Pfizer Health AB
Mariefredsvägen 37
SE-645 41 Strängnäs
Sverige

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en særlig recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal i hvert enkelt af de medlemslande, hvor Kineret markedsføres sikre, at alle sundhedspersoner og patienter/plejepersonale, som forventes at ordinere eller anvende Kineret har adgang til/får udleveret følgende uddannelsespakke:

- Uddannelsesmateriale til læger
- Informationspakke til patienter og plejepersonale

Uddannelsesmateriale til læger skal indeholde:

- Produktresuméet
- Guide til sundhedspersoner

Guiden til sundhedspersoner skal indeholde følgende væsentlige elementer:

- Vigtigheden at forklare patienter og/eller plejepersonale om brugen af injektionssprøjten og den korrekte injektionsteknik
- Vigtigheden af at udlevere uddannelsesmateriale til patienter og/eller plejepersonale

Informationspakken til patienter og plejepersonale skal indeholde:

- Indlægsseddel
- Guide til patienter og plejepersonale

Guiden til patienter og plejepersonale skal indeholde følgende væsentlige elementer:

- Vejledning i brugen af injektionssprøjten
- Vejledning i korrekte injektionsprocedurer og bortskaffelse af brugte sprøjter
- Hvorledes reaktioner på injektionsstedet håndteres

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**ÆSKE MED FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE (MED "BLUE BOX")****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Kineret 100 mg/0,67 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
Anakinra

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver 0,67 ml graduerede fyldte injektionssprøjte indeholder 100 mg anakinra.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: vandfri citronsyre, natriumchlorid, natriumedetatdihydrat, polysorbat 80, natriumhydroxid, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
1 GRADUERET fyldt injektionssprøjte
7 GRADUERERE fyldte injektionssprøjter
Multipakning: 28 (4 x 7) GRADUERERE fyldte injektionssprøjter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til engangsbrug.
Subkutan anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Kineret 100 mg 0,67 ml

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC {nummer}
SN {nummer}
NN {nummer}

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE MED 7 FYLDTE INJEKTIONSSPRØJTER SOM INTERMEDIÆR PAKNING (UDEN "BLUE BOX")

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Kineret 100 mg/0,67 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
Anakinra

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver 0,67 ml graduerede fyldte injektionssprøjte indeholder 100 mg anakinra.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: vandfri citronsyre, natriumchlorid, natriumedetatdihydrat, polysorbat 80, natriumhydroxid, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
7 GRADUERED E fyldte injektionssprøjter
Denne æske med 7 fyldte injektionssprøjter er del af en 28-multipakning.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til engangsbrug.
Subkutan anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/02/203/007

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Kineret 100 mg 0,67 ml

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC {nummer}
SN {nummer}
NN {nummer}

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**FYLDTE INJEKTIONSSPRØJTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Kineret 100 mg/0,67 ml injektionsvæske
Anakinra

s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

0,67 ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Kineret 100 mg/0,67 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte Anakinra

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til Dem personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis De får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at bruge Kineret
3. Sådan skal De bruge Kineret
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Kineret indeholder det aktive stof anakinra. Dette er en slags cytokin (et immunundertrykkende lægemiddel), der anvendes til behandling af:

- Reumatoid artrit (RA).
- COVID-19 hos patienter, som har lungebetændelse, har behov for ekstra ilt og har risiko for lungesvigt.
- Periodiske febersyndromer:
 - Kryopyrin-associerede periodiske syndromer (CAPS) - en gruppe af sygdomme, hvor patienter har en fejl i det gen, der danner et protein, som kaldes kryopyrin
 - o Systemisk inflammatorisk sygdom med neonatal debut (NOMID) også kaldet kronisk infantil neurologisk hud- og ledsyndrom (CINCA)
 - o Muckle-Wells syndrom (MWS)
 - o Familiært kulde autoinflammatorisk syndrom (FCAS)
 - Familiær middelhavsfeber (FMF)
- Stills sygdom, herunder systemisk juvenil idiopatisk artrit (SJIA) og Stills sygdom startende i voksenalderen (AOSD).

Cytokiner er proteiner, der dannes i kroppen, og som koordinerer kommunikationen mellem cellerne og hjælper med at kontrollere celleaktiviteten. Ved RA, CAPS, FMF, Stills sygdom og ved COVID-19-lungebetændelse producerer kroppen for meget af det cytokin, som hedder interleukin-1. Dette har skadelige virkninger, der fører til betændelsestilstande (inflammation), der forårsager sygdommens symptomer. Normalt producerer kroppen et protein, som blokerer for interleukin-1's skadelige virkning. Det aktive stof i Kineret er anakinra, der virker på samme måde som det naturlige blokeringsprotein interleukin-1. Anakinra fremstilles med DNA-teknologi ved brug af mikroorganismen *E. coli*.

Ved RA anvendes Kineret til behandling af tegn og symptomer på sygdom hos voksne (fra 18 år og derover) i kombination med et andet lægemiddel, der kaldes methotrexat. Kineret anvendes til at kontrollere reumatoid arthritis hos patienter, som ikke reagerer tilstrækkeligt på behandling med methotrexat alene.

Ved COVID-19 anvendes Kineret til behandling af hyperinflammation (en inflammation, der er stærkere end normalt) i forbindelse med sygdommen hos voksne (fra 18 år og derover), som har lungebetændelse, har behov for ekstra ilt for at hjælpe dem med at trække vejret (oxygen ved lavt eller højt flow) og har risiko for lungesvigt.

Ved CAPS anvendes Kineret til behandling af tegn og symptomer på inflammation, der ses i forbindelse med sygdommen, som f.eks. udslæt, ledsmerter, feber, hovedpine og træthed hos voksne og børn (i alderen 8 måneder og ældre).

Ved FMF anvendes Kineret til behandling af tegn og symptomer på inflammation, der ses i forbindelse med sygdommen, som f.eks. tilbagevendende feber, træthed, mavesmerter, muskel- eller ledsmerter og udslæt. Kineret kan anvendes sammen med colchicin, hvis relevant.

For Stills sygdom anvendes Kineret til at behandle tegn og symptomer på inflammation forbundet med sygdommen, såsom udslæt, ledsmerter og feber.

2. Det skal De vide, før De begynder at bruge Kineret

Brug ikke Kineret

- hvis De er allergisk over for anakinra eller et af de øvrige indholdsstoffer i Kineret (angivet i punkt 6).
- hvis De er allergisk over for andre produkter produceret ved hjælp af DNA-teknologi, hvor mikroorganismen *E. coli* er anvendt.
- hvis en blodprøve viser, at De har nedsat antal hvide blodlegemer (neutropeni).

De skal kontakte Deres læge med det samme

- hvis De får udslæt over hele kroppen, bliver forpustet, får åndenød, hurtig puls eller begynder at svede, efter De har injiceret Kineret. Dette kan være tegn på, at De er allergisk overfor Kineret.
- hvis De tidligere har oplevet atypisk, udbredt udslæt eller hudafskalning efter at have taget Kineret.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før De bruger Kineret:

- hvis De har oplevet tilbagevendende infektioner, eller hvis De lider af astma. Kineret kan forværre disse tilstande.
- hvis De har kræft. Deres læge vil afgøre, om De kan anvende Kineret.
- hvis De tidligere har haft forhøjede leverenzymmer.
- hvis De har behov for at blive vaccineret. De må aldrig få levende vacciner, mens De bliver behandlet med Kineret.

Stills sygdom

- I sjældne tilfælde kan patienter med Stills sygdom, primært børn, udvikle lungesygdom, også i løbet af behandlingen med Kineret. Risikoen kan være forhøjet hos patienter med Downs syndrom (trisomi 21). Symptomerne på lungesygdom kan f.eks. være stakåndethed under let træning, morgenhoste og vejrtrækningsbesvær. Hvis De udvikler tegn på lungesygdom, skal De snarest muligt kontakte Deres læge.
- Der er i sjældne tilfælde rapporteret om den alvorlige hudreaktion DRESS (medikamentelt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer) ved behandling med Kineret, fortrinsvis hos patienter med systemisk juvenil idiopatisk arthritis (SJIA). Søg læge med det samme, hvis De bemærker atypisk, udbredt udslæt, evt. ledsaget af feber og hævede lymfeknuder.

CAPS

- Der er rapporteret få tilfælde af systemisk amyloidose (en tilstand, hvor unormale proteiner ophobes i væv og organer) hos patienter med NOMID/CINCA og som først udviklede knuder under huden på injektionsstederne (amyloidaflejringer). Disse patienter havde brugt anakinra i høje doser i flere år. Symptomer på systemisk amyloidose kan omfatte hævelse (især i ben og ankler), skummende urin, øget eller nedsat vandladningstendens, muskelkramper, uforklarligt vægttab, diarré eller forstoppelse og træthed. Fortæl det altid til lægen, hvis De bemærker nogle af disse symptomer.

Børn og unge

- RA: Brugen af Kineret hos børn og unge med reumatoid artrit er ikke fuldt undersøgt og kan derfor ikke anbefales.
- COVID-19: Brugen af Kineret hos børn og unge med COVID-19 er ikke undersøgt og kan derfor ikke anbefales.
- CAPS, FMF, Stills sygdom: Kineret frarådes til børn, der er yngre end 8 måneder, da der ikke findes nogen data for denne aldersgruppe.

Brug af andre lægemidler sammen med Kineret

Fortæl det altid til lægen, hvis De tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.

Visse lægemidler, som kaldes TNF- α -hæmmere (tumornekrosefaktorhæmmere), som f.eks. etanercept, må ikke anvendes sammen med Kineret, fordi dette kan øge risikoen for infektioner.

Når De begynder at tage Kineret, reduceres den kroniske inflammation. Dette kan medføre, at doseringen af visse andre lægemidler som f.eks. warfarin skal justeres.

Graviditet og amning

Hvis De er gravid eller ammer, har mistanke om, at De er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal De spørge Deres læge til råds, før De tager dette lægemiddel.

Kineret er ikke blevet afprøvet hos gravide kvinder. Kineret bør ikke anvendes under graviditet, og til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker prævention. Det er vigtigt at fortælle det til lægen, hvis De er gravid, har mistanke om, at De er gravid eller planlægger at blive gravid. Lægen vil drøfte de mulige risici ved at tage Kineret under graviditeten med Dem.

Det er ukendt, om anakinra udskilles i human mælk. De skal derfor ikke amme, hvis De bruger Kineret.

Kineret indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. 100 mg dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal De bruge Kineret

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er De i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet. Kineret skal indgives under huden (subkutan injektion) dagligt. De skal forsøge at injicere Kineret på cirka samme tidspunkt hver dag.

Den anbefalede dosis er enten 20 til 90 mg eller 100 mg. Deres læge vil fortælle Dem, hvilken dosis, De behøver, og hvorvidt De har behov for en dosis, der er større end 100 mg.

COVID-19: Den anbefalede dosis er 100 mg injiceret under huden (subkutan) dagligt i 10 dage.

Injicering af Kineret

Deres læge vil afgøre, om det er lettere, hvis De selv injicerer Kineret. Deres læge eller sygeplejerske vil i så fald vise Dem hvordan. Forsøg ikke at injicere Dem selv, før De har fået vist, hvordan De skal gøre.

De kan finde instruktioner om, hvorledes De injicerer Dem selv eller Deres barn i afsnittet "Vejledning i klargøring og injektion af Kineret" til sidst i denne indlægsseddel.

Hvis De har brugt for meget Kineret

Der sker ikke noget alvorligt, hvis De ved et uheld kommer til at injicere mere Kineret, end De skal, men De skal alligevel kontakte Deres læge, sygeplejerske eller apotekspersonalet. Hvis De på nogen måde føler ubehag, skal De straks kontakte Deres læge eller sygeplejerske.

Hvis De har glemt at bruge Kineret

Hvis De har glemt at injicere en dosis Kineret, skal De kontakte Deres læge for at drøfte, hvornår De skal injicere næste dosis.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Bivirkningerne er de samme, uanset om De bliver behandlet med Kineret for RA, CAPS, FMF, Stills sygdom eller COVID-19.

Hvis en af følgende bivirkninger opstår, skal De kontakte Deres læge omgående:

- **Alvorlige infektioner** såsom lungebetændelse eller infektioner i huden kan opstå under behandling med Kineret. Symptomerne kan være en vedvarende høj feber, kulderystelser, hoste, hovedpine og rødme og ømhed i huden. En vedvarende lav feber, vægttab og en vedvarende hoste kan også være tegn på en infektion.
- **Alvorlige allergiske reaktioner** er ikke almindelige. Følgende kan dog være symptomer på en allergisk reaktion på Kineret, og De skal straks søge lægebehandling. De må ikke tage mere Kineret.
 - Hævelse i ansigtet, tungen eller halsen
 - Synkebesvær eller besvær med at trække vejret
 - Pludselig hurtig puls eller sveddannelse
 - Kløende hud eller udslæt

Meget almindelige bivirkninger (kan ramme mere end 1 ud af 10 personer):

- Rødme, hævelse, blå mærke eller kløe på injektionsstedet. Disse symptomer er ofte lette til moderate og forekommer oftest i begyndelsen af behandlingen.
- Hovedpine.
- Forhøjet kolesterol i blodet.

Almindelige bivirkninger (kan ramme op til 1 ud af 10 personer):

- Lavt antal hvide blodlegemer bestemt efter blodprøve. Det kan øge risikoen for, at De får en infektion. Symptomer på infektion kan inkludere feber eller ondt i halsen.
- Alvorlig infektion såsom lungebetændelse eller infektioner i huden.
- Lavt antal blodplader (trombocytopeni)

Ikke almindelige bivirkninger (kan ramme op til 1 ud af 100 personer):

- Alvorlige allergiske reaktioner inklusive hævelse i ansigtet, tungen eller halsen, synkebesvær eller besvær med at trække vejret, pludselig hurtig puls eller sveddannelse og hudkløe eller udslæt.
- Forhøjede leverenzymmer, der konstateres ved en blodprøve.

Bivirkninger, hvis hyppighed ikke er kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data):

- Tegn på leverlidelser som f.eks. gul hud og gule øjne, kvalme, appetitløshed, mørkfarvet urin, og lys afføring.
- Hvis Kineret injiceres gentagne gange på samme sted, er der risiko for, at der dannes en knude (amyloidaflejring) under huden. Skift injektionssted for at undgå dette.

Indberetning af bivirkninger

Hvis De oplever bivirkninger, bør De tale med Deres læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De eller Deres pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten og æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C). Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale æske for at beskytte mod lys.

Brug ikke Kineret, hvis De har mistanke om, at det har været frosset. I det øjeblik en injektionssprøjte tages ud af køleskabet og har nået stuetemperatur (op til 25 °C), skal den anvendes inden for 72 timer eller bortskaffes. Må ikke sættes tilbage i køleskabet, hvis det er blevet opbevaret ved stuetemperatur.

Spørg apotekspersonalet, hvordan De skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Kineret indeholder:

- Aktivt stof: anakinra. Hver gradueret fyldt injektionssprøjte indeholder 100 mg anakinra.
- Øvrige indholdsstoffer: vandfri citronsyre, natriumchlorid, dinatriumedetatdihydrat, polysorbat 80, natriumhydroxid og vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

Kineret er en klar, farveløs eller hvidlig injektionsvæske, opløsning og leveres klar til brug i en fyldt injektionssprøjte. Kineret kan indeholde delvist gennemsigtige eller hvidlige proteinpartikler. Disse partikler har ingen betydning for produktets kvalitet.

Pakningsstørrelser med 1, 7 eller 28 (multipakning indeholdende 4 pakninger med 7 fyldte injektionssprøjter) fyldte injektionssprøjter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

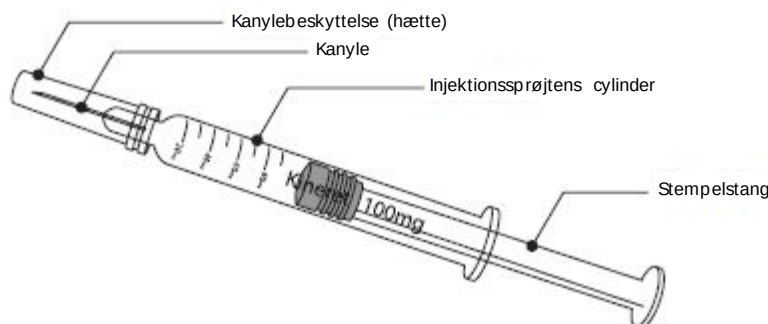
De kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

VEJLEDNING I KLARGØRING OG INJEKTION AF KINERET

Dette afsnit indeholder information om, hvorledes De injicerer Kineret til Dem selv eller Deres barn. Det er vigtigt, at De ikke forsøger at give Dem selv eller Deres barn injektionen, før Deres læge, sygeplejerske eller apotekspersonalet har vist Dem hvorledes. Hvis De er i tvivl om, hvorledes De injicerer Dem selv, så spørg Deres læge, sygeplejerske eller apotekspersonalet om hjælp.

Sådan skal De eller den person, der giver Dem injektionen, anvende den fyldte injektionssprøjte med Kineret

Det er vigtigt, at De injicerer Dem selv eller Deres barn på samme tidspunkt hver dag. Kineret injiceres lige under huden. Dette kaldes en subkutan injektion.



Udstyr:

For at give Dem selv eller Deres barn en subkutan injektion skal De bruge:

- en fyldt injektionssprøjte med Kineret
- spritservietter eller lignende, og
- steril gaze eller serviet

Sådan skal De gøre, før De injicerer Dem selv eller Deres barn subkutant med Kineret

1. Tage den fyldte injektionssprøjte med Kineret ud af køleskabet.
2. Den fyldte injektionssprøjte må ikke omrystes.
3. Kontroller udløbsdatoen på den fyldte injektionssprøjtes etiket (EXP). Anvend ikke den fyldte injektionssprøjte, hvis den sidste dato i den angivne måned er passeret.
4. Kontroller Kinerets udseende. Opløsningen skal være klar, farveløs til hvid. Den kan evt. indeholde delvist gennemsigtige eller hvidlige proteinpartikler. Disse partikler har ingen betydning for produktets kvalitet. Hvis opløsningen er misfarvet eller grumset, eller hvis den indeholder andre partikler end de delvist gennemsigtige eller hvidlige, må den ikke anvendes.
5. For at gøre indsprøjtningen mere behagelig kan De lade den fyldte injektionssprøjte ligge ved stuetemperatur i ca. 30 minutter, eller De kan holde den fyldte injektionssprøjte forsigtigt i hånden et par minutter. **Opvarm ikke** Kineret på nogen anden måde (De må ikke opvarme i mikrobølgeovn eller i varmt vand).
6. **Fjern ikke** hættten fra sprøjten, før De er klar til at foretage injektionen.
7. **Vask Deres hænder grundigt.**

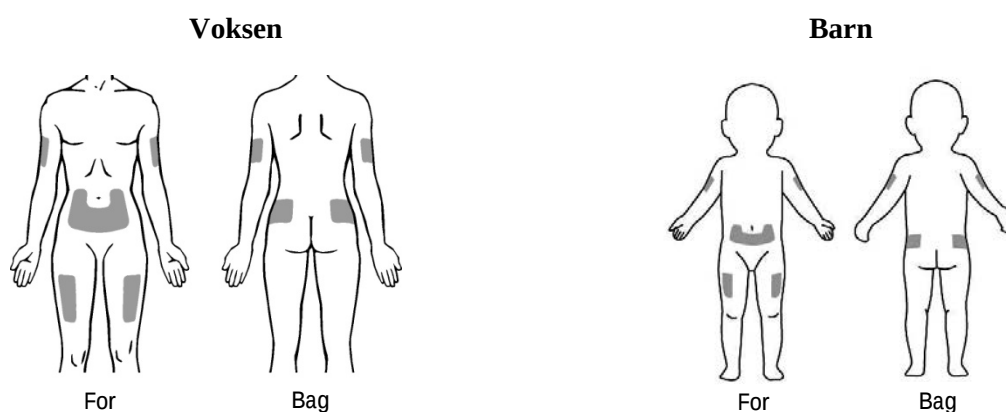


5. Hvis De ikke kan indstille den rette dosis, skal De kassere sprøjten og bruge en ny.
6. De er nu klar til at anvende den fyldte injektionssprøjte som beskrevet i afsnittet "**Hvor skal injektionen gives?**" og afsnittet "**Sådan giver De injektionen**".

Hvor skal injektionen gives?

De bedste steder at give indsprøjtningen til Dem selv eller Deres barn er (se **figur D**):

- på maven (bortset fra området omkring navlen)
- øverst på lårene
- øverst på den udvendige side af ballerne, og
- ydersiden af overarmene

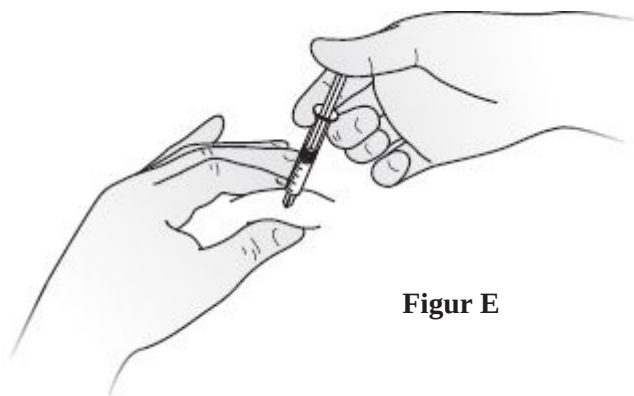


Figur D

Skift injektionssted hver gang, så et område ikke bliver ømt. Hvis andre injicerer Dem, kan bagsiden af overarmene også anvendes.

Sådan giver De injektionen

1. Desinficer huden med spritservietten, og klem huden med Deres pege- og tommelfinger uden at klemme hårdt til.
2. Stik kanylen helt ind i huden, som Deres læge eller sygeplejerske har vist det.
3. Sprøjt væsken ind i langsomt og jævnt tempo, hele tiden med huden imellem de to fingre som vist i **figur E**.



4. Efter injektion af væsken fjernes kanylen, og huden slippes.

5. Eventuelt ubrugt lægemiddel skal bortskaffes. Anvend kun injektionssprøjten til én injektion. Sprøjten må ikke genbruges, idet dette kan give anledning til infektion.

Husk

Spørg Deres læge eller sygeplejerske om råd og vejledning, hvis De har problemer.

Bortskaffelse af brugte sprøjter og forbrugsartikler

- Sæt ikke hættten på brugte kanyler
- Brugte sprøjter skal opbevares utilgængeligt for børn
- Brugte, fyldte injektionssprøjter må ikke bortskaffes med det almindelige husholdningsaffald
- Hvis Deres dosis er lavere end 100 mg, har De fået besked på at tømme væske ud af sprøjten på et stykke gaze eller en serviet. Den våde gaze eller serviet skal bortskaffes sammen med sprøjten efter injektionen, hvorefter overfladen gøres ren med en ny serviet
- Den brugte fyldte injektionssprøjte og eventuel gaze eller serviet med Kineret-opløsning skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer. Spørg apotekspersonalet, hvordan De skal aflevere lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden