

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Kineret 100 mg/0,67 ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver áfyllt kvörðuð sprauta inniheldur anakinra* 100 mg í 0,67 ml (150 mg/ml).

*Manna interleukín-1 viðtakablokki (r-metHuIL-1ra) framleiddur í *Escherichia coli* frumum með raðbrigða DNA-tækni.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn (stungulyf).

Tært, litlaust til hvítt stungulyf, lausn sem getur innihaldið hálfagnsæjar til hvítar ókristallaðar agnir sem eru hluti af lyfinu.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Iktsýki

Kineret er ætlað til meðferðar við einkennum iktsýki, ásamt metótrexati, hjá fullorðnum sem hafa ekki svarað nægilega vel meðferð með metótrexati einu sér.

COVID-19

Kineret er ætlað til meðferðar við kórónuveirusjúkdómi 2019 (COVID-19) hjá fullorðnum sjúklingum með lungnabólgu sem þurfa á súrefnisgjöf að halda (lág- og háflæðissúrefni) þegar hætta er á versnun yfir í alvarlega öndunarbílun, sem ákvarðast af þéttni leysanlegs úrókínasa-forplasmínvirkjaviðtaka (suPAR) í plasma ≥ 6 ng/ml (sjá kafla 4.2, 4.4 og 5.1).

Lotubundin hitaheilkenni (periodic fever syndromes)

Kineret er ætlað til meðferðar við eftirfarandi lotubundnum hitaheilkennum með sjálfsbólgu hjá fullorðnum, unglíngum, börnum og ungbörnum 8 mánaða og eldri sem eru 10 kg að þyngd eða þyngri, þ. á m.:

Cryópyrín-tengd lotubundin heilkenni (Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes (CAPS))

Kineret er ætlað til meðferðar við CAPS, þ. á m.:

- Fjölderfabólgujúkdómi hjá nýburum (NOMID) / langvarandi tauga-, húðar- og liðaheilkenni hjá ungbörnum (CINCA)
- Muckle-Wells heilkenni (MWS)
- Ættgengu kulda sjálfsbólguheilkenni (FCAS)

Arfgeng Miðjarðarhafssótt (Familial Mediterranean Fever (FMF))

Kineret er ætlað til meðferðar við arfgengri Miðjarðarhafssótt (FMF). Kineret á að gefa ásamt kolsísíni, ef við á.

Stills-sjúkdómur

Kineret er ætlað fullorðnum, unglíngum, börnum og ungbörnum 8 mánaða og eldri sem eru 10 kg að þyngd eða þyngri, til meðferðar við Stills-sjúkdómi, þ. á m. fjölkerfa barnaliðagigt (SJIA) og Stills-sjúkdómi hjá fullorðnum (AOSD) með virkum, altækum einkennum um miðlungsmikla eða

mikla sjúkdómsvirkni, eða hjá sjúklingum með áframhaldandi sjúkdómsvirkni eftir meðferð með bólgueyðandi gigtarlyfjum (NSAID) eða sykursterum.

Kineret má gefa sem einlyfjameðferð eða ásamt öðrum bólgueyðandi lyfjum og sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum (DMARD).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð með Kineret skal hafin af lækni með sérþekkingu og reynslu af greiningu og meðferð iktsýki, COVID-19, CAPS, FMF eða Stills-sjúkdóms og skal hann einnig hafa eftirlit með henni.

suPAR prófun

Sé það tilgreint í ábendingunni, skal val á sjúklingi fyrir meðferð með Kineret byggt á gildi suPAR ≥ 6 ng/ml, vera mælt með fullgildu prófi (sjá kafla 4.1, 4.4 og 5.1).

Skammtar

Iktsýki: Fullorðnir

Ráðlagður skammtur af Kineret er 100 mg gefið einu sinni á sólarhring með inndælingu undir húð. Gefa á skammtinn á um það bil sama tíma á hverjum degi.

COVID-19: Fullorðnir

Ráðlagður skammtur af Kineret er 100 mg gefið einu sinni á sólarhring með inndælingu undir húð í 10 daga.

CAPS: Fullorðnir, unglingar, börn og ungbörn 8 mánaða og eldri sem eru 10 kg að þyngd eða þyngri

Upphafsskammtur

Ráðlagður upphafsskammtur fyrir allar undirgerðir CAPS er 1-2 mg/kg/dag með inndælingu undir húð. Meðferðarsvörun birtist einkum í fækkun klínískra einkenna, s.s. hita, útbrotum, liðverkjum og höfuðverk, en einnig í bólgutengdum sermismerkjum (CRP/SAA gildum) eða sjúkdómsversnunum.

Viðhaldsskammtur fyrir sjúklinga með vægt CAPS-heilkenni (FCAS, vægt Muckle-Wells heilkenni)
Sjúklingar eru yfirleitt í jafnvægi ef ráðlögðum upphafsskammti (1-2 mg/kg/dag) er viðhaldið.

Viðhaldsskammtur fyrir sjúklinga með alvarlegt CAPS-heilkenni (Muckle-Wells heilkenni og NOMID/CINCA)

Nauðsynlegt getur verið að auka skammt innan 1-2 mánaða byggt á meðferðarsvörun. Venjulegur viðhaldsskammtur fyrir alvarlegt CAPS-heilkenni er 3-4 mg/kg/dag, sem má hækka í allt að 8 mg/kg/dag að hámarki.

Auk mats á klínískum einkennum og bólgumerkjum með alvarlegu CAPS-heilkenni er mælt með mati á bólgu í miðtaugakerfi, þ. á m. innra eyra (segulómun, sneiðmyndataka, mænustunga og heyrnarmæling) og augum (augnskoðun) eftir fyrstu þrjá mánuði meðferðar og á sex mánuði fresti þar eftir, þar til búið er að ákvarða virka meðferðarskammta. Þegar sjúklingar eru klínískt stöðugir getur skoðun á augum og miðtaugakerfi farið fram árlega.

FMF

Ráðlagður skammtur fyrir sjúklinga sem vega 50 kg eða meira er 100 mg/dag með inndælingu undir húð. Skammta skal sjúklingum sem vega minna en 50 kg samkvæmt líkamsþyngd með ráðlögðum skammti sem nemur 1-2 mg/kg/dag.

Stills-sjúkdómur

Ráðlagður skammtur fyrir sjúklinga sem vega 50 kg eða meira er 100 mg/dag með inndælingu undir húð. Skammta skal sjúklingum sem vega minna en 50 kg samkvæmt líkamsþyngd með upphafsskammti sem nemur 1-2 mg/kg/dag.

Meta skal svörun við meðferð eftir 1 mánuð: Ef um er að ræða viðvarandi altæk einkenni skal lækningin íhuga að breyta skammti hjá börnum eða endurskoða áframhaldandi meðferð með Kineret.

Aldraðir (≥ 65 ára)

Iktsýki og COVID-19: Ekki þarf að breyta skömmtum. Skammtar og lyfjagjöf eru eins og fyrir fullorðna á aldrinum 18 til 64 ára.

CAPS-heilkenni: Gögn fyrir aldraða sjúklinga eru takmörkuð. Ekki er gert ráð fyrir að breyta þurfi skömmtum.

Stills-sjúkdómur: Gögn fyrir aldraða sjúklinga eru takmörkuð. Ekki er gert ráð fyrir að breyta þurfi skömmtum.

Börn (< 18 ára)

Engar upplýsingar liggja fyrir um börn yngri en 8 mánaða.

Iktsýki: Ekki hefur verið sýnt fram á verkun Kineret hjá börnum á aldrinum 0 til 18 ára með iktsýki (JIA).

COVID-19: Ekki hefur verið sýnt fram á verkun Kineret hjá börnum á aldrinum 0 til 18 ára með COVID-19.

CAPS-heilkenni: Skammtar og lyfjagjöf eru eins fyrir börn og ungbörn 8 mánaða og eldri sem eru 10 kg að þyngd eða þyngri og hjá fullorðnum sjúklingum með CAPS, byggt á líkamsþyngd.

FMF: Börnum sem vega minna en 50 kg er skammtað samkvæmt líkamsþyngd með ráðlögðum skammti sem nemur 1-2 mg/kg/dag, sjúklingum sem vega 50 kg eða meira er skammtað 100 mg/dag. Hjá börnum með ófullnægjandi svörun má auka skammtinn í allt að 4 mg/kg/dag.

Upplýsingar um verkun Kineret hjá börnum yngri en 2 ára með FMF eru takmarkaðar.

Stills-sjúkdómur: Börnum sem vega minna en 50 kg er skammtað samkvæmt líkamsþyngd með upphafsskammti sem nemur 1-2 mg/kg/dag, sjúklingum sem vega 50 kg eða meira er skammtað 100 mg/dag. Hjá börnum með ófullnægjandi svörun má auka skammtinn í allt að 4 mg/kg/dag.

Skert lifrarstarfsemi

Ekki þarf að breyta skömmtum hjá sjúklingum sem hafa miðlungs skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur B). Gæta skal varúðar þegar Kineret er notað hjá sjúklingum sem hafa alvarlega skerta lifrarstarfsemi.

Skert nýrnastarfsemi

Ekki þarf að breyta skömmtum hjá sjúklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi (CLcr 60 til 89 ml/mínútu). Gæta skal varúðar þegar Kineret er notað hjá sjúklingum sem hafa miðlungs skerta nýrnastarfsemi (CLcr 30 til 59 ml/mínútu). Hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (CLcr < 30 ml/mínútu) eða nýrnasjúkdóm á lokastigi, þ.m.t. í blóðskilun, skal íhuga að gefa ávísaðan skammt af Kineret annan hvern dag.

Lyfjagjöf

Kineret er gefið með inndælingu undir húð.

Kineret er tilbúið til notkunar í kvörðuðum áfylltum sprautum. Kvarðaðar áfylltar sprautur gefa skammtastærð á milli 20 og 100 mg. Þar sem lágmarksskammtur er 20 mg hentar sprautan ekki fyrir börn undir 10 kg að þyngd. Ekki ætti að hrista áfylltu sprautuna. Leiðbeiningar um notkun og meðhöndlun er að finna í kafla 6.6.

Mælt er með því að skipt sé um stungustaði til að forðast óþægindi á stungustað. Kæling á stungustað, hitun inndælingarvökva að stofuhita, notkun kælipoka (fyrir og eftir stungu) og staðbundin notkun sykurstera og andhistamína eftir stungu geta dregið úr einkennum aukaverkana á stungustað.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1 eða próteinum sem eru upprunnin úr *E. coli*.

Ekki skal hefja meðferð með Kineret hjá sjúklingum sem eru með daufkyrningafæð ($ANC < 1,5 \times 10^9/l$) (sjá kafla 4.4.).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Ofnæmisviðbrögð

Greint hefur verið frá ofnæmisviðbrögðum í sjaldgæfum tilvikum, þ.m.t. bráðaofnæmisviðbrögðum og ofsabjúg. Yfirleitt var þá um að ræða dröfnuörðu- (maculopapular) eða ofsakláðaútbrot.

Ef alvarlegt ofnæmi kemur fram skal hætta gjöf Kineret og hefja viðeigandi meðferð.

Aukaverkanir í lifur

Klínískar rannsóknir hafa leitt í ljós skammvinna hækkun á lifrarendímum. Þessi hækkun hefur ekki verið tengd við einkenni um lifrarfrumuskemmdir, nema hjá einum sjúklingi með SJIA sem fékk alvarlega lifrabólgu í tengslum við sýkingu af völdum cýtómegalóveiru.

Eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um tilvik tengd lifur sem höfðu ekki áhrif á lifrarstarfsemi. Meirihluti sjúklinga hafði fengið meðferð við Stills-sjúkdómi eða var með undirliggjandi þætti, s.s. sögu um hækkun á transamínösum. Að auki hefur verið tilkynnt um tilvik lifrabólgu án sýkingar, þ.m.t. einstaka tilvik bráðrar lifrabilunar, hjá sjúklingum með Stills-sjúkdóm meðan á meðferð með Kineret stóð.

Aukaverkanir í lifur hjá sjúklingum með Stills-sjúkdóm koma yfirleitt fram á fyrsta mánuði meðferðar með Kineret. Íhuga skal reglubundnar mælingar á lifrarendímum í fyrsta mánuðinum, einkum ef sjúklingurinn er með þekktu áhættuþætti eða fær einkenni sem benda til truflana á lifrarstarfsemi.

Verkun og öryggi Kineret hjá sjúklingum með $AST/ALT \geq 1,5 \times$ efri mörk eðlilegra gilda hafa ekki verið metin.

Alvarlegar sýkingar

Kineret hefur verið tengt aukinni tíðni alvarlegra sýkinga (1,8%) samanborið við lyfleysu (0,7%) hjá sjúklingum með iktsýki. Hjá nokkrum sjúklingum með astma var tíðni alvarlegrar sýkingar hærrí hjá sjúklingum sem fengu Kineret (4,5%) en hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (0%). Þessar sýkingar voru að mestu tengdar öndunarvegum.

Öryggi og verkun meðferðar með Kineret hjá sjúklingum með langvinnar og alvarlegar sýkingar hafa ekki verið metin.

Ekki ætti að hefja meðferð með Kineret hjá sjúklingum með virkar sýkingar. Hætta skal meðferð með Kineret hjá sjúklingum með iktsýki ef alvarleg sýking kemur upp. Hætta er á að sjúkdómur blossi upp hjá sjúklingum með CAPS-heilkenni eða FMF sem hlotið hafa meðferð með Kineret þegar meðferð með Kineret er hætt. Halda má meðferð með Kineret áfram undir nákvæmu eftirliti þegar um alvarlega sýkingu er að ræða. Halda má meðferð með Kineret við COVID-19 áfram þrátt fyrir (fylgi) sýkingar.

Læknar skulu gæta varúðar þegar Kineret er gefið sjúklingum með sögu um endurtekna sýkingar eða með undirliggjandi ástand sem gerir þeim hættara við sýkingum.

Öryggi Kineret hjá einstaklingum með dulda berkla er ekki þekkt. Tilkynnt hefur verið um berkla hjá sjúklingum sem fengið hafa meðferð með ýmsum líffræðilegum bólgueyðandi lyfjum. Athuga skal hvort sjúklingar séu með dulda berkla áður en meðferð Kineret hefst. Einnig skal taka tillit til fyrirliggjandi meðferðarleiðbeininga.

Endurvirkjun lifrabólgu B hefur tengst öðrum gigtarmeðferðum. Þess vegna skal einnig í samræmi við birtar leiðbeiningar skima sjúklinga með tilliti til veirulifrabólgu áður en meðferð með Kineret hefst.

Skert nýrnastarfsemi

Brotthvarf Kineret fer fram með gauksúni og síðan umbrotum í nýrnápílum. Þar af leiðandi minnkar úthreinsun Kineret úr plasma með minnkandi nýrnastarfsemi.

Ekki þarf að breyta skömmtum hjá sjúklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi (CLcr 60 til 89 ml/mínútu). Gæta skal varúðar þegar Kineret er notað hjá sjúklingum sem hafa miðlungs skerta nýrnastarfsemi (CLcr 30 til 59 ml/mínútu). Hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (CLcr < 30 ml/mínútu) eða nýrnasjúkdóm á lokastigi, þ.m.t. í blóðskilun, skal íhuga að gefa ávísaðan skammt af Kineret annan hvern dag.

Daufkyrningafæð

Kineret var oft sett í samband við daufkyrningafæð ($ANC < 1,5 \times 10^9/l$) í samanburðarrannsóknum með lyfleysu hjá sjúklingum með iktsýki og tilvik daufkyrningafæðar hafa komið fram hjá sjúklingum með COVID-19, CAPS-heilkenni og Stills-sjúkdóm. Frekari upplýsingar um daufkyrningafæð er að finna í kafla 4.3 og 4.8.

Ekki skal hefja meðferð með Kineret hjá sjúklingum sem eru með daufkyrningafæð ($ANC < 1,5 \times 10^9/l$). Mælt er með kyrningatalningu áður en meðferð með Kineret hefst og þann tíma sem meðferð varir, mánaðarlega fyrstu 6 mánuðina og síðan ársfjórðungslega. Hjá sjúklingum sem fá kyrningafæð ($ANC < 1,5 \times 10^9/l$) skal fylgjast náið með ANC og hætta meðferð með Kineret. Öryggi og verkun Kineret hjá sjúklingum með daufkyrningafæð hefur ekki við metið.

Aukaverkanir í lungum

Við notkun eftir markaðssetningu hefur verið greint frá tilvikum millivefslungnasjúkdóms, próteinsöfnunar í lungnablöðrum og lungnaháþrýstings, einkum hjá börnum með Stills-sjúkdóm sem fengu meðferð með IL-6 og IL-1 hemlum, þ.m.t. Kineret. Tíðni meðal sjúklinga með þrístæðu á litningi 21 virðist vera hærri en hjá öðrum. Í klínískum rannsóknum á Stills-sjúkdómi sem kostaðar voru af fyrirtækinu var ekki tilkynnt um nein slík tilvik. Í langtímarannsókn á öryggi án inngríps hjá 306 börnum með Stills-sjúkdóm fékk einn sjúklingur alvarlega aukaverkun í lungu, ótilgreindan millivefslungnasjúkdóm. Enginn sjúklingur var með próteinsöfnun í lungnablöðrum eða lungnaháþrýsting í rannsókninni. Orsakatengsl á milli Kineret og aukaverkana í lungum hafa ekki verið staðfest.

Lyfjaviðbrögð með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS)

Mjög sjaldan hefur verið tilkynnt um lyfjaviðbrögð með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS) hjá sjúklingum á meðferð með Kineret, einkum hjá sjúklingum með fjölkerfa barnaliðagigt (SJIA). Sjúklinga sem fá lyfjaviðbrögð með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum gæti þurft að leggja inn á sjúkrahús því ástandið getur verið banvænt. Ef teikn og einkenni um lyfjaviðbrögð með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum eru til staðar og önnur möguleg orsök kemur ekki til greina á að hætta meðferð með Kineret og íhuga aðra meðferð.

Ónæmisbæling

Áhrif meðferðar með Kineret á fyrirliggjandi illkynja sjúkdóma hafa ekki verið rannsökuð. Því er ekki mælt með notkun Kineret hjá sjúklingum sem eru með illkynja sjúkdóm.

Illkynja sjúkdómar

Vera má að sjúklingar með iktsýki séu í aukinni hættu (að meðaltali 2-3-faldri) á að fá eitlaæxli. Í klínískum rannsóknum kom fram að enda þótt tíðni eitlaæxlis væri hærri hjá sjúklingum í meðferð með Kineret en hjá hinu almenna þýði, þá væri tíðnin í samræmi við það sem almennt hefur verið greint frá hjá sjúklingum með iktsýki.

Í klínískum rannsóknum var tíðni illkynja sjúkdóma í grófum dráttum hin sama hjá sjúklingum sem fengu Kineret og sjúklingum sem fengu lyfleysu og var ekki frábrugðin því sem gildir um þýðið allt. Ennfremur jókst heildartíðni illkynja sjúkdóma ekki á 3 árum sem sjúklingar fengu Kineret.

Bólusetningar

Í klínískri samanburðarrannsókn með lyfleysu (n = 126) sást enginn munur á and-stífkrampa mótefnasvörun milli hópa sem fengu meðferð með Kineret eða lyfleysu, þegar stífkrampa/barnaveiki afeitursbóluefni var gefið samhliða Kineret. Ekki liggja fyrir neinar upplýsingar um áhrif bólusetningar með öðrum óvirkjuðum mótefnavökum, eða COVID-19 bóluefnum, hjá sjúklingum sem nota Kineret.

Hvorki liggja fyrir upplýsingar um áhrif bólusetninga með lifandi bóluefnum né um smit af völdum lifandi bóluefna hjá sjúklingum sem nota Kineret. Því skal ekki bólusetja með lifandi bóluefnum samhliða notkun Kineret.

Aldraðir (≥ 65 ára)

Alls tóku 752 ≥ 65 ára sjúklingar með iktsýki þátt í klínískum rannsóknum, þar af 163 sjúklingar ≥ 75 ára og 173 sjúklingar með COVID-19 ≥ 65 ára. Ekki sást neinn heildarmunur á öryggi og verkun hjá þessum sjúklingum, samanborið við yngri sjúklinga. Reynsla af meðferð aldraðra sjúklinga með CAPS-heilkenni, FMF og Stills-sjúkdóm er takmörkuð. Þar sem tíðni sýkinga er almennt hærri hjá öldruðum skal gæta varúðar við meðferð hjá öldruðum sjúklingum.

Samhliða meðferð með Kineret og TNF- α blokkum

Samhliða meðferð með Kineret og etanercepti hefur verið tengd aukinni hættu á alvarlegum sýkingum og daufkyrningafæð, samanborið við etanercept eitt og sér hjá sjúklingum með iktsýki. Samtímis notkun þessara lyfja hefur ekki haft í för með sér aukinn klínískan ávinning.

Hvorki er mælt með samhliða notkun Kineret með etanercepti né neinum öðrum TNF- α blokka (sjá kafla 4.5).

COVID-19 sjúklingar

Áhrif meðferðar með Kineret hafa ekki verið staðfest hjá COVID-19 sjúklingum með suPAR < 6 ng/ml.

Ekki skal hefja meðferð með Kineret hjá sjúklingum sem þarfnast vélræns öndunarstuðnings án inngríps, öndunarvélar eða súrefnismeðferðar með hjarta- og lungnavél (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO), þar sem verkun hefur ekki verið staðfest hjá þessum sjúklingahópum.

Natríuminnihald

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum 100 mg skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Milliverkanir Kineret og annarra lyfja hafa ekki verið kannaðar í formlegum rannsóknum. Í klínískum rannsóknum hafa ekki sést milliverkanir Kineret og annarra lyfja (þar á meðal bólgueyðandi gigtarlyfja, sykurstera og sjúkdómstemplandi gigtarlyfja).

Samhliða meðferð með Kineret og TNF- α blokkum

Í klínískri rannsókn hjá sjúklingum með iktsýki sem fengu grunnmeðferð með metótrexati sást hærri tíðni alvarlegra sýkinga (7%) og kyrningafæðar hjá sjúklingum sem fengu Kineret og etanercept en hjá sjúklingum sem fengu etanercept eitt sér og hærri en sést hefur í fyrri rannsóknum þar sem Kineret var notað eitt og sér. Ekki hefur verið sýnt fram á að samhliða meðferð með Kineret og etanercepti hafi í för með sér aukinn klínískan ávinning.

Hvorki er mælt með samhliða notkun Kineret með etanercepti né neinum öðrum TNF- α blokka (sjá kafla 4.4).

Cýtókróm P450 hvarfefni

Myndun CYP450 ensíma er bæld með auknu magni cýtókína (t.d. IL-1) við langvinna bólgu. Því má gera ráð fyrir að fyrir IL-1 viðtakablokka, s.s. anakinra gæti myndun CYP450 ensíma færst í eðlilegt horf meðan á meðferð stendur. Það hefði klíníska þýðingu fyrir CYP450 hvarfefni með þröngt lækningalegt bil (t.d. warfarín og fenýtóín). Við upphaf eða lok meðferðar með Kineret hjá sjúklingum með þessi lyf gæti verið við hæfi að íhuga eftirlit með verkun eða styrk þessara lyfja og vera má að breyta þurfi skömmtum lyfsins einstaklingsbundið.

Sjá upplýsingar varðandi bólusetningar í kafla 4.4.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun anakinra á meðgöngu. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á æxlun (sjá kafla 5.3). Til öryggis ætti að forðast notkun anakinra á meðgöngu og handa konum á barneignaraldri sem ekki nota getnaðarvarnir.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort anakinra/umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólk. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Stöðva á brjóstgjöf meðan á meðferð með Kineret stendur.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Á ekki við.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Í samanburðarrannsóknum með lyfleysu hjá sjúklingum með iktsýki voru aukaverkanir á stungustað þær aukaverkanir sem oftast var greint frá í tengslum við Kineret og hjá stærstum hluta sjúklinga voru þær vægar eða í meðallagi. Algengasta ástæðan fyrir því að sjúklingar með iktsýki sem fengu Kineret hættu í rannsókn voru aukaverkanir á stungustað. Hlutfallslegur fjöldi þeirra sjúklinga með iktsýki sem þátt tóku í rannsóknum og fengu alvarlega aukaverkun, við ráðlagðan skammt Kineret (100 mg/sólarhring), er sambærilegur við lyfleysu (7,1% samanborið við 6,5% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu). Tíðni alvarlegra sýkinga var hærri hjá sjúklingum sem fengu Kineret, samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu (1,8% samanborið við 0,7%). Daufkyrningafæð kom oftast fyrir hjá sjúklingum sem fengu Kineret, samanborið við þá sem fengu lyfleysu.

Upplýsingar um aukaverkanir hjá sjúklingum með COVID-19 eru byggðar á slembiraðaðri samanburðarrannsókn með lyfleysu sem tók til 405 sjúklinga með COVID-19 lungnabólgu sem fengu meðferð með Kineret (SAVE-MORE rannsóknin). Tíðni alvarlegra aukaverkana í hópnum sem fékk meðferð með anakinra var sambærileg við lyfleysuhópinn. Oftast var tilkynnt um daufkyrningafæð, hækkun á lifrarprófum, útbrot og aukaverkanir á stungustað hjá sjúklingum sem fengu Kineret samanborið við lyfleysu. Upplýsingar um heildaröryggi hjá sjúklingum með COVID-19 sem fengu meðferð með Kineret eru svipaðar og hjá sjúklingum með iktsýki sem fengu Kineret.

Gögn um aukaverkanir hjá sjúklingum með CAPS eru byggð á opinni rannsókn á 43 sjúklingum með NOMID/CINCS sem fengu meðferð með Kineret í allt að fimm ár þar sem heildarútsætning fyrir Kineret var 159,8 sjúklingaár. Á þessum fimm árum var tilkynnt um 24 alvarleg tilvik hjá 14 sjúklingum (32,6%). 11 alvarleg tilvik hjá fjórum (9,3%) voru talin tengjast Kineret. Enginn sjúklingur hætti meðferð með Kineret vegna aukaverkana.

Gögn um aukaverkanir hjá sjúklingum með Stills-sjúkdóm eru byggð á að hluta til opinni og að hluta til blindri samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá 15 sjúklingum með SJIA sem fengu meðferð í allt að 1,5 ár og slembiraðaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá 12 fullorðnum og börnum með Stills-sjúkdóm (6 fengu Kineret og 6 lyfleysu) sem fengu meðferð í 12 vikur og fengu eftirfylgni í 4 vikur til viðbótar. Að auki má finna stuðningsgögn í langtímarannsókn á öryggi án inngríps hjá 306 börnum með Stills-sjúkdóm, tilkynningum um aukaverkanir eftir markaðssetningu og í birtum rannsóknnum.

Gögn um aukaverkanir hjá sjúklingum með FMF eru byggð á tilkynningum um aukaverkanir eftir markaðssetningu og birtum rannsóknnum.

Engar vísbendingar eru, hvorki úr þessum rannsóknnum eða tilkynningum um aukaverkanir eftir að lyfið var sett á markað, um að heildaröryggi sjúklinga með CAPS, FMF eða Stills-sjúkdóm sé annað en hjá sjúklingum með iktsýki, nema að tíðni tilkynninga eftir markaðssetningu um aukaverkanir í lifur er hærri hjá sjúklingum með Stills-sjúkdóm. Neðangreind tafla yfir aukaverkanir á þess vegna við um meðferð með Kineret við iktsýki, CAPS, FMF og Stills-sjúkdómi. Við langtíma meðferð við iktsýki, CAPS og Stills-sjúkdómi hefur öryggi lyfsins haldist óbreytt.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir eru taldar upp eftir líffærakerfum (MedDRA) og tíðni. Tíðni er skilgreind á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

MedDRA líffæraflokkun	Tíðni	Aukaverkun
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Alvarlegar sýkingar
Blóð og eitlar	Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Daufkyrningafæð Blóðflagnafæð
Ónæmiskerfi	Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. bráðaofnæmisviðbrögð, ofsabjúgur, ofsakláði og kláði
Taugakerfi	Mjög algengar ($\geq 1/10$)	Höfuðverkur
Lifur og gall	Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$) Ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)	Aukning lifrarendsíma Lifrabólga án sýkingar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar ($\geq 1/10$)	Aukaverkanir á stungustað
Húð og undirhúð	Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Útbrot
Rannsóknaniðurstöður	Mjög algengar ($\geq 1/10$)	Kólesterólhækkun

Alvarlegar sýkingar

Tíðni alvarlegra sýkinga í rannsóknnum á iktsýki þar sem notaður var ráðlagður skammtur (100 mg/sólarhring) var 1,8% hjá sjúklingum sem fengu Kineret og 0,7% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Í rannsóknnum sem staðið hafa í allt að 3 ár hefur tíðni alvarlegra sýkinga haldist stöðug með tímanum. Aðallega var um að ræða bakteríusýkingar, svo sem húðbeðsbólgu (cellulitis), lungnabólgu og sýkingar í beinum og liðum. Flestir sjúklinganna héldu áfram að nota rannsóknarlyfið eftir að sýkingin var að baki.

Í klínísku rannsókninni á COVID-19 voru alvarlegar fylgisýkingar algengar, þó voru þær sjaldgæfari hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Kineret samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu.

Í rannsókn hjá 43 sjúklingum með CAPS sem fengu eftirfylgni í allt að fimm ár var tíðni alvarlegra sýkinga 0,1 á ári, þar sem algengastar voru lungnabólga og iðrasýkingar. Meðferð með Kineret var hætt tímabundið hjá einum sjúklingi. Allir aðrir sjúklingar héldu meðferð áfram meðan á sýkingunum stóð.

Í rannsókn hjá 15 sjúklingum með SJIA sem fengu eftirfylgni í allt að 1,5 ár fékk einn sjúklingur alvarlega lifrabólgu í tengslum við sýkingu af völdum cýtómegalóveiru. Í rannsókn hjá 11 sjúklingum með Stills-sjúkdóm (SJIA og AOSD) sem slembiraðað var til að fá Kineret (6 sjúklingar) eða lyfleysu (5 sjúklingar) og fengu eftirfylgni í 16 vikur, var ekki tilkynnt um alvarlegar sýkingar. Í langtímarannsókn á öryggi Kineret án inngríps hjá 306 börnum með Stills-sjúkdóm sem fengu eftirfylgni í allt að 9 ár (tímalengd meðferðar með Kineret var að meðaltali 17,0 (staðalfrávik 21,1) mánuðir og miðgildi tímalengdar var 8,9 mánuðir) var tilkynnt um alvarlegar sýkingar hjá 13 sjúklingum. Engar vísbendingar hafa komið fram í tilkynningum um aukaverkanir eftir markaðssetningu eða birtum rannsóknum um að tegundir og alvarleiki sýkinga hjá sjúklingum með FMF séu aðrar en hjá sjúklingum með iktsýki, CAPS eða Stills-sjúkdóm.

Í klínískum rannsóknum og við notkun eftir markaðssetningu hafa sést mjög sjaldgæf tilvik um tækifærissýkingar og var um að ræða sýkingar af völdum sveppa, mýkóbaktería, baktería og veira. Sýkingar hafa sést í öllum líffærakerfum og frá þeim hefur verið greint hjá sjúklingum sem fengu Kineret eitt sér eða samhliða ónæmisbælandi lyfjum.

Daufkyrningafæð

Í samanburðarrannsóknum á iktsýki með Kineret með lyfleysu tengdist meðferðin smávegis minnkun meðalgilda fyrir heildarfjölda hvíttra blóðkorna og heildarfjölda kyrninga (absolute neutrophil count, ANC). Greint var frá kyrningafæð ($ANC < 1,5 \times 10^9/l$) hjá 2,4% sjúklinga sem fengu Kineret, samanborið við 0,4% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Enginn sjúklinganna fékk alvarlegar sýkingar í tengslum við kyrningafæðina.

Í klínísku rannsókninni á COVID-19 var tilkynnt um daufkyrningafæð hjá 3,0% sjúklinga sem fengu Kineret og 0,5% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Öll tilvik daufkyrningafæðar voru væg eða í meðallagi alvarleg.

Í rannsókn hjá 43 sjúklingum með CAPS sem fengu eftirfylgni í allt að fimm ár var tilkynnt um daufkyrningafæð hjá tveimur sjúklingum. Bæði tilvik daufkyrningafæðar löguðust með tímanum með áframhaldandi meðferð með Kineret.

Í rannsókn hjá 15 sjúklingum með SJIA sem fengu eftirfylgni í allt að 1,5 ár var tilkynnt um eitt tilvik skammvinnrar daufkyrningafæðar. Í rannsókn hjá 11 sjúklingum með Stills-sjúkdóm (SJIA og AOSD) sem slembiraðað var til að fá Kineret (6 sjúklingar) eða lyfleysu (5 sjúklingar) og fengu eftirfylgni í 16 vikur, var ekki tilkynnt um daufkyrningafæð. Í langtímarannsókn á öryggi Kineret án inngríps hjá 306 börnum með Stills-sjúkdóm sem fengu eftirfylgni í allt að 9 ár (tímalengd meðferðar með Kineret var að meðaltali 17,0 (staðalfrávik 21,1) mánuðir og miðgildi tímalengdar var 8,9 mánuðir) var tilkynnt um 5 tilvik daufkyrningafæðar, þar af 1 tilvik daufkyrningafæðar með hita.

Blóðflagnafæð

Í klínískum rannsóknum á sjúklingum með iktsýki hefur verið tilkynnt um blóðflagnafæð hjá 1,9% meðhöndlaðra sjúklinga miðað við 0,3% hjá þeim sem fá lyfleysu. Tilvik blóðflagnafæðar hafa verið væg, þ.e. blóðflögufjöldi $>75 \times 10^9/l$. Einnig hefur væg blóðflagnafæð sést hjá sjúklingum með CAPS.

Við notkun Kineret eftir markaðssetningu lyfsins hefur verið tilkynnt um blóðflagnafæð, þ. á m. einstaka tilvik sem bentu til alvarlegrar blóðflagnafæðar (þ.e. blóðflögufjöldi $< 10 \times 10^9/l$).

Ofnæmisviðbrögð

Greint hefur verið frá ofnæmisviðbrögðum í sjaldgæfum tilvikum með Kineret, þ.m.t. bráðaofnæmi, ofsabjúg, ofsakláða, útbrot og kláða. Yfirleitt var þá um að ræða dröfnuörðuútbrot (maculopapular) eða ofsakláðaútbrot.

Í rannsókn hjá 43 sjúklingum með CAPS sem fengu eftirfylgni í allt að fimm ár var ekkert ofnæmistilvik alvarlegt og ekkert tilvik krafðist að meðferð með Kineret væri hætt.

Í rannsókn hjá 15 sjúklingum með SJIA sem fengu eftirfylgni í allt að 1,5 ár var ekkert ofnæmistilvik alvarlegt og ekkert tilvik krafðist þess að meðferð með Kineret væri hætt. Í rannsókn hjá 11 sjúklingum með Stills-sjúkdóm (SJIA og AOSD) sem slembiraðað var til að fá Kineret (6 sjúklingar) eða lyfleysu (5 sjúklingar) og fengu eftirfylgni í 16 vikur, var ekki tilkynnt um ofnæmisviðbrögð.

Í rannsókn hjá 12 sjúklingum með FMF sem fengu meðferð með Kineret í 4 mánuði í birtri slembiraðaðri samanburðarrannsókn var ekkert ofnæmistilvik alvarlegt og ekkert tilvik krafðist þess að meðferð með Kineret væri hætt.

Í klínísku rannsókninni á COVID-19 voru engin ofnæmisviðbrögð talin tengjast Kineret.

Mótefnamyndun

Í klínískum rannsóknum á iktsýki greindust allt að 3% fullorðinna sjúklinga að minnsta kosti einu sinni með hlutleysandi mótefni gegn anakinra. Tilvist mótefna var venjulega tímabundin og tengdist hvorki klínískum aukaverkunum né skertri verkun. Í klínískri rannsókn greindust að auki, 6% af 86 sjúklingum á barnsaldri sem höfðu barnaliðagigt, þar af enginn af sjúklingunum 15 í undirhópnum sem hafði fjölkerfa barnaliðagigt, með hlutleysandi mótefni gegn anakinra að minnsta kosti einu sinni meðan á rannsókninni stóð. Í klínískri rannsókn hjá 6 sjúklingum sem slembiraðað var til að fá anakinra í 12 vikur við Stills-sjúkdómi (SJIA og AOSD), mynduðu allir sjúklingarnir mótefni gegn lyfinu (ADA) en enginn sjúklinganna greindist með hlutleysandi mótefni gegn anakinra.

Meirihluti sjúklinga með CAPS í rannsókn 03-AR-0298 þróuðu með sér mótefni gegn anakinra. Þetta tengdist engum klínískt marktækum áhrifum á lyfjahvörf, verkun eða öryggi.

Aukaverkanir í lifur

Klínískar rannsóknir hafa leitt í ljós skammvinna hækkun á lifrarensímum. Þessi hækkun hefur ekki verið tengd við einkenni eða merki um lifrarfrumuskemmdir, nema hjá einum sjúklingi með SJIA sem fékk alvarlega lifrabólgu í tengslum við sýkingu af völdum cýtómegalóveiru.

Einstaka tilkynningar um vísbendingar um lifrabólgu án sýkingar hafa borist eftir að lyfið var sett á markað. Tilkynnt hefur verið um aukaverkanir í lifur eftir að lyfið var sett á markað hjá sjúklingum sem hafa fengið meðferð við Stills-sjúkdómi og hjá sjúklingum með undirliggjandi þætti, s.s. sögu um hækkun á transamínösum, áður en meðferð með Kineret hófst.

Aukaverkanir á stungustað

Aukaverkanir á stungustað birtast yfirleitt innan tveggja vikna meðferðar og hverfa innan fjögurra til sex vikna. Eftir fyrsta mánuð meðferðar var sjaldgæft að fram kæmu aukaverkanir á stungustað hjá sjúklingum sem ekki höfðu áður fengið aukaverkanir á stungustað.

Algengasta meðferðartengda aukaverkunin sem greint var frá hjá sjúklingum með iktsýki í tengslum við Kineret var aukaverkun á stungustað og var tíðni þeirra stöðug. Flestum (95%) aukaverkunum á stungustað var lýst sem vægum eða í meðallagi. Þær einkenndust venjulega af einu eða fleiru af eftirfarandi: roðapöt, flekkblæðingar, bólga og verkur. Þegar gefin voru 100 mg/sólarhring fengu 71% sjúklinga með iktsýki aukaverkanir á stungustað, samanborið við 28% þeirra sem fengu lyfleysu.

Í rannsókn hjá 43 sjúklingum með CAPS sem fengu eftirfylgni í allt að fimm ár var enginn sem hætti með Kineret tímabundið eða fyrir fullt og allt vegna aukaverkana á stungustað.

Í rannsókn hjá 15 sjúklingum með SJIA sem fengu eftirfylgni í allt að 1,5 ár voru aukaverkanir á stungustað algengustu meðferðartengdu aukaverkanirnar og þær sem stöðugt var tilkynnt um við meðferð með Kineret. Einn af sjúklingunum 15 hætti meðferð vegna aukaverkana á stungustað. Í rannsókn með samanburði við lyfleysu hjá 11 sjúklingum með Stills-sjúkdóm (SJIA og AOSD) sem slembiraðað var til að fá Kineret (6 sjúklingar) eða lyfleysu (5 sjúklingar) í 12 vikur, komu aukaverkanir á stungustað fram í báðum meðferðarhópum, sem voru allar vægar. Enginn sjúklingur hætti meðferð vegna aukaverkana á stungustað. Í langtímarannsókn á öryggi án inngrips hjá 306 börnum með Stills-sjúkdóm sem fengu eftirfylgni í allt að 9 ár (tímalengd meðferðar með Kineret var að meðaltali 17,0 (staðalfrávik 21,1) mánuðir og miðgildi tímalengdar var 8,9 mánuðir) var tíðni miðlungsmikilla eða verulegra aukaverkana á stungustað 1,6 á hver 100 sjúklingaár.

Hjá sjúklingum með FMF eru tegundir og tíðni aukaverkana á stungustað svipaðar og hjá sjúklingum með iktsýki og fjölkerfa barnaliðagigt. Meðferð hefur einnig verið hætt vegna aukaverkana á stungustað hjá sjúklingum með FMF.

Hjá sjúklingum með COVID-19 sem fengu Kineret var tíðni aukaverkana á stungustað sem greint var frá lág.

Kólesterólhækkun

Í klínískum rannsóknum á iktsýki með 775 sjúklingum sem fengu Kineret daglega í 30 mg, 75 mg, 150 mg, 1 mg/kg eða 2 mg/kg skömmtum sást 2,4% til 5,3% aukning á heildarkólesterólmagni 2 vikum eftir upphaf meðferðar með Kineret, án tengsla milli skammts og verkunar. Svipað mynstur sást eftir 24 vikna meðferð með Kineret. Meðferð með lyfleysu (n=213) olli u.þ.b. 2,2% lækkun á heildarkólesterólmagni í viku 2 og 2,3% í viku 24. Engar upplýsingar liggja fyrir um LDL- eða HDL-kólesteról.

Börn

Rannsóknir hafa verið gerðar á Kineret hjá 36 sjúklingum með CAPS, 21 sjúklingi með fjölkerfa barnaliðagigt og 71 sjúklingi með aðrar tegundir af barnaliðagigt, á aldrinum 8 mánaða < 18 ára, í allt að fimm ár. Að frátöldum sýkingum og tengdum einkennum sem voru oft tilkynnt hjá sjúklingum undir tveggja ára aldri, er öryggi svipað hjá öllum aldurshópum barna. Að auki hafa 306 börn með Stills-sjúkdóm fengið eftirfylgni í allt að 9 ár í langtímarannsókn á öryggi án inngrips. Öryggi fyrir börn er svipað og fyrir fullorðna og ekki varð vart við neinar klínískt marktækar aukaverkanir.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtun

Engar skammtatakmarkandi eiturvekanir sást í klínískum rannsóknum.

Í rannsóknum á blóðsýkingu (sepsis) fengu 1.015 sjúklingar Kineret í skömmtum allt að 2 mg/kg/klst. í bláæð (~35 sinnum ráðlagðan skammt fyrir sjúklinga með iktsýki) á 72 klst. tímabili.

Aukaverkanamynd þessara rannsókna er á heildina litið ekki frábrugðin því sem sést í rannsóknum á iktsýki.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf til ónæmisbælingar, interleukín hemlar, ATC-flokkur: L04AC03

Verkunarháttur

Anakinra hindrar líffræðilega virkni interleukín-1 α (IL-1 α) og interleukín-1 β (IL-1 β) með samkeppnisblokkun á bindingu þeirra við interleukín-1 viðtaka af tegund I (IL-1RI). Interleukín-1 (IL-1) er mikilvægt for-bólgu cýtókín sem hefur milligöngu um margar frumusvaranir, þar á meðal þær sem máli skipta við liðhimnubólgu.

Lyfhrif

IL-1 finnst í plasma og liðvökva sjúklinga með iktsýki og greint hefur verið frá fylgni milli þéttni IL-1 í plasma og virkni sjúkdómsins.

Anakinra hemur svörun sem IL-1 kallar fram *in vitro*, þar á meðal innleiðingu (induction) köfnunarefnisoxíðs og prostaglandíns E₂ og/eða myndunar kollagenasa í liðhimnufrumum, trefjakímfrumum (fibroblasts) og brjósksfrumum.

Hjá COVID-19 sjúklingum er versnun úr sýkingu í neðri hluta öndunarvegar yfir í alvarlega öndunarbílun háð snemmbúinni losun IL-1 α frá veirusýktum þekjufrumum í lungum sem örvar frekari myndun cýtókína, þ.m.t. IL-1 β frá blöðrustórátfrumum.

Sjálfsprottnar stökkbreytingar í geni CIAS1/NLRP3 hafa greinst hjá meirihluta sjúklinga með CAPS. CIAS1/NLRP3 kóða fyrir crýópýrín, sem er þáttur bólguflókans (inflammasome). Virkjaði bólguflókin veldur próteinsundrandi þroska og seytingu IL-1 β sem hefur vítt verkunarsvið, þ. á m. altæka bólgu. CAPS hjá sjúklingum sem ekki fá meðhöndlun einkennist af auknum gildum CRP, SAA og IL-6 samanborið við venjuleg sermisgildi. Notkun Kineret dregur úr hvarfefnum í bráðafasa og tjáningu IL-6. Lækkuð próteingildi í bráðafasa hafa komið í ljós á fyrstu vikum meðferðar.

Hjá sjúklingum með FMF leiðir stökkbreyting á MEFV-geninu sem kóðar fyrir pýrín til bilunar og offramleiðslu á interleukín-1 β (IL-1 β) í bólguflóka FMF. Ómeðhöndluð FMF einkennist af auknum gildum CRP og SAA. Notkun Kineret dregur úr hvarfefnum í bráðafasa (t.d. CRP og SAA).

Stills-sjúkdómur einkennist, til viðbótar við liðagigt á ýmsum stigum, af altækum bólguviðbrögðum eins og hitatoppum, húðútbrotum, lifrar- og miltisstækkun, hálhjúpsbólgu (serositis) og auknum bráðapróteinum sem knúin eru af IL-1 virkni. Þekkt er að IL-1 veldur hitaviðbragðinu í undirstúku og stuðlar að ofursársaukanæmi. Sýnt hefur verið fram á hlutverk IL-1 í sjúkdómsmyndun Stills-sjúkdómsins með *ex vivo* og genatjáningarrannsóknunum.

Verkun og öryggi hjá sjúklingum með iktsýki

Sýnt hefur verið fram á öryggi og verkun anakinra samhliða metótrexati hjá 1.790 sjúklingum með iktsýki ≥ 18 ára með sjúkdóminn á mismunandi alvarlegum stigum.

Klínísk svörun við anakinra kom venjulega fram innan 2 vikna frá upphafi meðferðar og hélst við áframhaldandi gjöf anakinra. Hámarks klínísk svörun sást yfirleitt innan 12 vikna frá upphafi meðferðar.

Samhliða meðferð með anakinra og metótrexati sýnir að tölfræðilega og klínískt marktækt dregur úr alvarleika einkenna iktsýki hjá sjúklingum sem ekki hafa sýnt fullnægjandi svörun við notkun metótrexats eins og sér (38% samanborið við 22% þeirra sem svara meðferð, metið með ACR₂₀ kvarða). Marktækur bati sést hvað varðar verki fjölda aumra liða, starfsvirkni (physical function) (HAQ skor), bólgumerkja í blóði og heildarmat sjúklings og lækni.

Í einni klínískri rannsókn á anakinra voru röntgenrannsóknir notaðar. Þær sýna engin skaðleg áhrif á liðbrjósk.

Verkun og öryggi hjá sjúklingum með COVID-19

Öryggi og verkun Kineret var metið í slembiraðaðri tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá sjúklingum með COVID-19 lungnabólgu ≥ 18 ára sem voru í hættu á að fá alvarlega öndunarbílun. Sjúklingahópurinn sem tók þátt í SAVE-MORE rannsókninni lá inni á sjúkrahúsi með staðfesta COVID-19 lungnabólgu (sýking í neðri hluta öndunarvegar var geislafræðilega staðfest með röntgenmynd eða tölvusneiðmynd af brjósti) og var talinn vera í hættu á að fá alvarlega öndunarbílun,

sem ákvarðast af hækkun á suPAR (≥ 6 ng/ml). Sjúklingar höfðu suPAR gildi ≥ 6 ng/ml, mælt með suPARnostic Quick Triage Kit. Þessir sjúklingar voru enn ekki komnir með alvarlega öndunarbílun (þ.e. voru útilokaðir ef: pO₂/FiO₂ hlutfall var lægra en 150 mmHg eða þörf var á öndunarfél, vélrænum öndunarstuðningi án inngrips eða ECMO). Meirihluti sjúklinga fékk lág- eða háflæðissúrefni við skimun (81,6%). Rannsóknin tók til 606 sjúklinga og verkunargreining var gerð á meðferðarþýðinu (ITT) sem samanstóð af 594 sjúklingum, þar af 189 sjúklingum sem slembiraðað var í arminn sem fékk lyfleysu og staðlaða umönnun og 405 sjúklingum sem slembiraðað var í arminn sem fékk anakinra og staðlaða umönnun. Meirihluti sjúklinga (91,4%) var með alvarlega COVID-19 lungnabólgu og 8,6% sjúklinga var með í meðallagi alvarlega COVID-19 lungnabólgu í upphafi meðferðar. 85,9% sjúklinga fékk dexametasón. Meðallengd (SD) meðferðar með Kineret var 8,4 (2,1) dagar. Aðalendapunktur rannsóknarinnar var samanburður á 11 punkta kvarða WHO fyrir klíniska framför (WHO Clinical Progression Ordinal Scale, CPS) á milli meðferðararmanna tveggja á 28. degi. Með 11 punkta WHO-CPS kvarðanum má mæla alvarleika veikinda á bilinu 0 (ekki sýktur); 1-3 (vægur sjúkdómur), 4-5 (liggur inni á sjúkrahúsi, miðlungs alvarlegur sjúkdómur), 6-9 (liggur inni á sjúkrahúsi, alvarlegur sjúkdómur með vaxandi þörf á vélrænum öndunarstuðningi án inngrips, öndunarfél eða ECMO) til 10 (dauðsfall). Af þeim sjúklingum sem slembiraðað var í SAVE-MORE rannsóknina höfðu 8,6% upphafsgildið 4 á WHO-CPS; 84,7% höfðu upphafsgildið 5 á WHO-CPS og 6,7% höfðu upphafsgildið 6 á WHO-CPS.

Hjá sjúklingum sem fengu Kineret í allt að 10 daga var sýnt fram á marktækan bata hvað varðar klínískt ástand samkvæmt WHO-CPS á 28. degi samanborið við lyfleysu (OR: 0,36 [95% CI 0,26 til 0,50] P < 0,001). Bati hvað varðar klínískt ástand sjúklinganna sást á 14. degi. Ávinningur meðferðar með Kineret var studdur af auknum fjölda sjúklinga sem náðu sér að fullu og fækkun sjúklinga sem fengu versnun yfir í alvarlega öndunarbílun eða dauða samanborið við lyfleysu. Engin ný merki eða áhyggjuefni hvað varðar öryggi komu fram við notkun Kineret til meðferðar á COVID-19.

Verkun og öryggi hjá sjúklingum með CAPS

Sýnt hefur verið fram á öryggi og verkun Kineret hjá sjúklingum með CAPS á mismunandi alvarlegum stigum. Í klínískri rannsókn á 43 fullorðnum og börnum (36 sjúklingar átta mánaða til < 18 ára) með alvarlegt CAPS (NOMID/CINCA og MWS) greindist klínísk svörun við anakinra innan 10 daga frá upphafi meðferðar hjá öllum sjúklingum og var hún viðvarandi í allt að fimm ár með áframhaldandi lyfjagjöf Kineret.

Meðferð með Kineret dregur umtalsvert úr birtingarmyndum CAPS, þ.m.t. fækkun algengra einkenna s.s. hita, útbrot, liðverkja, höfuðverks, þreytu og blóðhlaupinna augna. Skjót og viðvarandi lækkun bólgumerkja í blóði; A-mýlildi í sermi (SAA), C-hvarfgjörn prótein (CRP) og blóðsökks (ESR). Í alvarlegum tilvikum CAPS bætir langtímameðferð altæk bólgueinkenni í augum, innra eyra og miðtaugakerfi. Heyrn og sjónskerpa versnaði ekki frekar við meðferð með anakinra.

Greining á meðferðartengdum aukaverkunum sem einkennast af CIAS1 stökkbreytingu sýndi að enginn meiriháttar munur var á milli hópsins með CIAS1 stökkbreytingu og hópsins sem var ekki með CIAS1 stökkbreytingu hvað varðar heildartíðni aukaverkana, þ.e. 7,4 á móti 9,2. Tíðnin var svipuð hjá hópnum varðandi líffæraflokka fyrir utan augu, þar sem greint var frá 55 aukaverkunum (tíðni 0,5), þar af 35 tilvikum roða í augum (sem getur einnig verið einkenni CAPS) í CIAS1 hópnum og 4 aukaverkunum hjá hópnum sem var ekki með CIAS1 stökkbreytingu (tíðni 0,1).

Verkun og öryggi hjá sjúklingum með FMF

Sýnt hefur verið fram á öryggi og verkun Kineret við meðferð sjúklinga með FMF sem svarar ekki kolsísíni í slembiraðaðri, tvíblindri rannsókn með samanburði við lyfleysu á 4 mánaða meðferðartímabili. Helstu verkunarmiðurstöður voru fjöldi kasta á mánuði og fjöldi sjúklinga með að meðaltali < 1 kast á mánuði. Tuttugu og fimm sjúklingar með FMF sem svarar ekki kolsísíni voru skráðir í rannsóknina, 12 var slembiraðað til að fá Kineret og 13 til að fá lyfleysu. Meðalfjöldi kasta á sjúkling á mánuði var marktækt lægri hjá þeim sem fengu Kineret (1,7) samanborið við lyfleysu (3,5). Fjöldi sjúklinga með < 1 kast á mánuði var marktækt meiri í Kineret hópnum; 6 sjúklingar, samanborið við engan í lyfleysuhópnum.

Birt viðbótargögn er varða sjúklinga með FMF sem eru með óþol fyrir kolsísíni eða með FMF sem svarar ekki kolsísíni sýna fram á að klínísk áhrif Kineret eru greinileg, bæði hvað varðar klínísk einkenni kasta sem og fækkun bólgumerkja svo sem CRP og SAA. Í birtu rannsóknunum var öryggi anakinra hjá sjúklingum með FMF almennt sambærilegt og fyrir aðrar ábendingar.

Verkun og öryggi hjá sjúklingum með Stills-sjúkdóm

Verkun og öryggi Kineret til meðferðar á Stills-sjúkdómi (SJIA og AOSD) var metið í slembiraðaðri, tvíblindri rannsókn með samanburði við lyfleysu hjá 11 sjúklingum (á aldrinum 1 til 51 árs) sem fengu meðferð í 12 vikur, þar af fengu 6 sjúklingar Kineret. Kineret var virkt til meðferðar á Stills-sjúkdómi eins og sýnt var fram á með yfirburðum þess fram yfir lyfleysu hvað varðar aðalendapunkturinn ACR30 svörun án hita í viku 2 (p -gildi = 0,0022). Verkun Kineret sem sýnt var fram á hvað varðar ACR30, ACR50, ACR70 og ACR90 svörun í viku 2 var viðvarandi á öllu 12 vikna meðferðartímabilinu. Engar óvæntar niðurstöður varðandi öryggi komu fram í rannsókninni og niðurstöðurnar voru í samræmi við þekktar öryggisupplýsingar fyrir Kineret.

Sýnt hefur verið fram á öryggi og verkun í birtri slembaðri samanburðarrannsókn hjá 24 sjúklingum með SJIA sem fengu meðferð með Kineret í allt að 1 ár. Eftir 1 mánaðar blindaðan fasa greindust 8 af 12 sjúklingum í Kineret hópnum með aðlagða ACRpedi30 svörun samanborið við 1 af 12 í lyfleysuhópnum. Á sama tímapunkti voru 7 af 12 í hópnum sem fékk meðferð með Kineret flokkaðir sem ACRpedi50 og 5 af 12 sem ACRpedi70 svarendur, samanborið við engan í lyfleysuhópnum. Sextán sjúklingar luku opna fasanum í kjölfarið og á meðal 7 svarenda í mánuði 12, höfðu 6 hætt meðferð með sykursturum og 5 þeirra höfðu óvirkan sjúkdóm.

Í birtri, framsýnni áhorfsrannsókn á rannsóknarþýði án samanburðar hjá 20 sjúklingum með nýgreint SJIA var Kineret notað sem upphafsmeðferð þegar ekki hafði náðst svörun með bólgueyðandi gigtarlyfjum, en fyrir notkun sjúkdómstemprandi gigtarlyfja (DMARD), altækra sykurstera eða annarra lífefnalyfja. Meðferð með Kineret leiddi til eðlilegs líkamshita hjá 18 af 20 sjúklingum. Eftir 1 árs eftirfylgni sýndu 18 af 20 sjúklingum a.m.k. aðlagða ACRpedi70 svörun og 17 af 20 sjúklingum náðu aðlagðri ACRpedi90 svörun og óvirkum sjúkdómi.

Rannsókn á öryggi án inngríps hjá 306 börnum með Stills-sjúkdóm staðfesti upplýsingar um langtímaöryggi Kineret án þess að nýjar niðurstöður varðandi öryggi kæmu fram. Um það bil helmingur (46,1%) sjúklinganna fengu samfellda meðferð með Kineret í að minnsta kosti 1 ár og 28,1% í að minnsta kosti 2 ár. Mynstur og tíðni aukaverkana, þ.m.t. alvarlegra aukaverkana, voru í samræmi við þekktar öryggisupplýsingar fyrir Kineret. Almennt var tíðni aukaverkana hæst á fyrstu 6 mánuðum meðferðar og töluvert lægri á síðari tímabilum. Engin dauðsföll áttu sér stað meðan á meðferð með Kineret stóð. Fáir sjúklingar hættu vegna aukaverkana. Aðalástæðan fyrir stöðvun meðferðar með Kineret var lítil verkun, en önnur algengasta ástæðan fyrir stöðvun meðferðar var sjúkdómshlé. Langtímameðferð með Kineret hjá sjúklingum með SJIA þoldist vel og engin heildaraukning á tíðni aukaverkana, þ.m.t. virkjunarheilkennis átfrumna (macrophage activation syndrome, MAS), kom í ljós með tímanum.

Greint var frá öryggi og verkun Kineret samanborið við sjúkdómstemprandi gigtarlyf í birtri 24 vikna, slembaðri, opinni fjölsetra rannsókn hjá 22 sjúklingum með sykursteraháðan, þrálátan Stills-sjúkdóm hjá fullorðnum (AOSD). Í viku 24 voru 6 af 12 sjúklingum sem fengu Kineret í sjúkdómshléi samanborið við 2 af 10 sjúklingum sem fengu sjúkdómstemprandi gigtarlyf. Í opnum framhaldsfasa var hægt að skipta yfir eða bæta við meðferð með samanburðarlyfinu ef bati náðist ekki innan 24 vikna. Sautján sjúklingar luku opna framhaldsfasanum (viku 52), en þar af voru 7 af 14 sjúklingum sem fengu meðferð með Kineret og 2 af 3 sjúklingum sem fengu meðferð með sjúkdómstemprandi gigtarlyfi í sjúkdómshléi á þeim tímapunkti.

Birt viðbótargögn er varða Stills-sjúkdóm gefa til kynna að Kineret stuðli að því að altæk einkenni eins og hiti, útbrot og aukin bráðaprótein gangi hratt til baka. Í mörgum tilvikum er hægt að draga úr skömmtum af sykursturum eftir að meðferð með Kineret er hafin.

Börn

Á heildina litið eru verkun og öryggi Kineret sambærileg hjá fullorðnum og börnum með CAPS eða Stills-sjúkdóm.

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Kineret hjá einum eða fleiri undirhópum barna við CAPS og iktsýki (JIA) (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Öryggi hjá börnum með barnaliðagigt (JIA)

Kineret var rannsakað í slembaðri, blindri fjölsetrarannsókn hjá 86 sjúklingum með barnaliðagigt í mörgum liðum (aldursbil 2-17 ára) sem fengu 1 mg/kg skammt undir húð upp að 100 mg hámarki. Þeim 50 sjúklingum sem sýndu klíníska svörun eftir 12 vikna opna rannsókn var raðað af handahófi í tvo hópa þar sem annar hópurinn fékk Kineret (25 sjúklingar) og hinn fékk lyfleysu (25 sjúklingar) daglega í 16 vikur til viðbótar. Undirhópur þessara sjúklinga hélt áfram í opinni meðferð með Kineret í allt að 1 ár í framhaldsrannsókn. Í þessum rannsóknum varð vart við aukaverkanir svipaðar þeim sem sáust hjá sjúklingum með iktsýki. Þessi rannsóknargögn eru ekki nægjanleg til að sýna fram á verkun og því er ekki mælt með Kineret til meðferðar á barnaliðagigt (JIA) hjá börnum..

Mótefnamyndun

Sjá kafla 4.8.

5.2 Lyfjahvörf

Heildaraðgengi anakinra eftir inndælingu 70 mg undir húð hjá heilbrigðum einstaklingum (n = 11) er 95%. Frásogið er hraðatakmarkandi þáttur í brotthvarfi anakinra úr plasma eftir inndælingu undir húð. Hjá sjúklingum með iktsýki náðist hámarksþéttni í plasma 3 til 7 klst. eftir inndælingu anakinra undir húð í klínískt marktækum skömmtum (1 til 2 mg/kg; n = 18). Blóðþéttni minnkaði án merkjanlegs dreifingarfasa og lokahelmingunartími var fjórar til sex klukkustundir. Hjá sjúklingum með iktsýki kom engin óvænt uppsöfnun anakinra fram eftir daglega skammta undir húð í allt að 24 vikur. Meðaltal (staðalfrávik) úthreinsunar (CL/F) og dreifingarrúmmál (Vd/F) eftir þýðisgreiningu á tveimur lyfjahvarfarannsóknum hjá 35 sjúklingum með iktsýki var 105(27) ml/mín. og 18,5(11) l. Gögn frá mönnum og dýrum sýna að brotthvarf anakira verður aðallega um nýru. Úthreinsun anakinra hjá sjúklingum með iktsýki jókst með aukinni kreatínínúthreinsun.

Áhrif lýðfræðilegra breyta á lyfjahvörf anakinra voru rannsökuð með þýðisgreiningu á lyfjahvörfum hjá 341 sjúklingi sem fékk daglega inndælingu anakinra undir húð í 30, 75 og 150 mg skömmtum í allt að 24 vikur. Áætluð úthreinsun anakinra jókst með vaxandi úthreinsun kreatíníns og aukinni líkamsþyngd. Þýðisgreining á lyfjahvörfum sýndi að meðalgildi plasmaúthreinsunar eftir inndælingu undir húð var um það bil 14% hærra hjá körlum en konum og um það bil 10% hærra hjá einstaklingum < 65 ára en hjá einstaklingum ≥ 65 ára. Að teknu tilliti til úthreinsunar kreatíníns og líkamsþyngdar voru kyn og aldur þó ekki marktækir þættir hvað varðar meðalgildi plasmaúthreinsunar. Ekki þarf að breyta skömmtum eftir aldri eða kyni.

Almennt eru lyfjahvörf hjá sjúklingum með CAPS svipuð og hjá sjúklingum með iktsýki. Hjá sjúklingum með CAPS hefur nokkurn veginn línulegt samband við skammta komið í ljós með örlítilli tilhneigingu til meiri hækkunar en hlutfallslegri. Upplýsingar um lyfjahvörf hjá börnum undir fjögurra ára aldri eru ekki fyrirliggjandi en klínísk reynsla frá átta mánaða aldri og þegar byrjað er á ráðlögðum daglegum skammti, 1-2 mg/kg, hafa engar efasemdir um öryggi komið fram. Upplýsingar um lyfjahvörf fyrir eldri sjúklinga með CAPS eru ekki fyrirliggjandi. Sýnt hefur verið fram á dreifingu í heila- og mænuvökva.

Miðgildi skammtajafnaðrar þéttni anakinra við jafnvægi hjá sjúklingum með SJIA (á aldrinum 3 til 17 ára) á 28 vikna tímabili var sambærilegt við það sem kom fram hjá sjúklingum með iktsýki.

Skert lifrarstarfsemi

Gerð var rannsókn með 12 sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur B) sem fengu stakan 1 mg/kg skammt í bláæð. Ekki var umtalsverður munur á lyfjahvarfabreytum hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum fyrir utan u.þ.b. 30% aukna útsetningu miðað við gögn úr rannsókn hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum. Samsvarandi minnkun var á kreatínínúthreinsun hjá sjúklingum með lifrabilun. Því er líklegt að minnkuð úthreinsun skýrist af skertri nýrnastarfsemi hjá þessum sjúklingum. Þessi gögn styðja að ekki er nauðsynlegt að aðlaga skammta hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi af Child-Pugh flokki B. Sjá kafla 4.2.

Skert nýrnastarfsemi

Meðalúthreinsun Kineret úr plasma hjá sjúklingum með væga (kreatínínúthreinsun 50-80 ml/mín.) og miðlungs (kreatínínúthreinsun 30-49 ml/mín.) skerta nýrnastarfsemi minnkaði um 16% og 50%. Hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi og nýrnasjúkdóm á lokastigi (kreatínínúthreinsun < 30 ml/mín.) minnkaði meðalúthreinsun úr plasma um 70% og 75%. Hægt er að fjarlægja minna en 2,5% af gefnum Kineret skammti með blóðskilun eða samfelldri kviðskilun (continuous ambulatory peritoneal dialysis). Þessi gögn styðja að ekki er nauðsynlegt að aðlaga skammta hjá sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi (CLcr 50 til 80 ml/mínútu). Sjá kafla 4.2.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Anakinra hafði engin sýnileg áhrif á frjósemi, frumþroska, fósturvísis-/fósturþroska eða þroska fyrir og eftir fæðingu (peri- og postnatal), hjá rottum í skömmtum sem eru allt að 100 sinnum stærri en ætlaðir eru mönnum (2 mg/kg/dag). Engin áhrif á þroska fósturvísis/fósturs kanína sáust við skammta sem eru allt að 100 sinnum stærri en ætlaðir eru mönnum.

Í stöðluðu safni prófa sem hönnuð eru til að greina hættu með tilliti til DNA, leiddi anakinra ekki til stökkbreytinga á genum í bakteríum eða spendýrafrumum. Anakinra jók ekki heldur tíðni litningaskemmda eða smákjarna í beinmergsfrumum músa. Ekki hafa verið gerðar langtíma rannsóknir til að leggja mat á hugsanleg krabbameinsvaldandi áhrif anakinra. Upplýsingar úr rannsóknum á músum sem yfirtjá IL-1ra og hjá IL-1ra stökkbreyttum „knock-out“ músum bentu ekki til aukinnar hættu á æxlum.

Formleg eiturverkana- og eiturhvarfarannsókn á rottum leiddi ekki í ljós neinar vísbendingar um að Kineret breyti eiturverkana- eða lyfjahvarfamynd metótrextats.

Ungar rottur sem fengu meðferð með skömmtum sem eru allt að 100 sinnum stærri en ætlaðir eru mönnum frá 7. degi eftir fæðingu til unglingsára, sýndu engin merki um aukaverkanir af meðferðinni.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Sítrónusýra, vatnsfrí
Natríumklóríð
Tvínatríumedetat tvíhýdrat
Pólýsorbit 80
Natríumhýdroxíð
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C - 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Við notkun Kineret á göngudeild má geyma það við stofuhita við allt að 25°C í að hámarki 72 klst. Eftir að Kineret hefur verið tekið úr kæli þarf að nota það innan 72 klst. eða farga því. Þegar Kineret hefur verið geymt við stofuhita á ekki að setja það aftur í kæli.

6.5 Gerð íláts og innihald

0,67 ml af stungulyfi, lausn í kvarðaðri áfylltri sprautu (gler af gerð I) með stimpilstappa (bromobutyl gúmmi) og nál að sporvidd 29. Áfyllta sprautan er með stífri ytri nálarhlíf úr plasti sem fest er við innri nálarhlífina.

Í hverri pakkningu eru 1, 7 eða 28 áfylltar sprautur (fjölþakning með 4 þakningum með 7 áfylltum sprautum).

Ekki er víst að allar þakningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Kineret er sæfð lausn. Lyfið er einnota.

Má ekki hrista. Leyfið áfylltu sprautunni að ná stofuhita áður en lyfið er gefið með inndælingu.

Áður en lyfið er gefið skal skyggna lausnina eftir ögnum og litabreytingum. Einungis má gefa með inndælingu tærar, litlausar til hvítar lausnir sem geta innihaldið hálfagnsæjar til hvítar ókristallaðar agnir sem eru hluti af lyfinu.

Ef þessar agnir eru til staðar mun það ekki hafa áhrif á gæði lyfsins.

Áfyllta sprautan er einnota. Fargið öllum lyfjaleifum.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/02/203/005 - þakning með 1 sprautu

EU/1/02/203/006 - þakning með 7 sprautum

EU/1/02/203/007 - þakning með 28 sprautum

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 8. mars 2002.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 20 mars 2007

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar (<http://www.serlyfjaskra.is>).

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Dr. Boehringer-Gasse 5-11
A-1121 Vienna
Austurríki

Pfizer Health AB
Mariefredsvägen 37
SE-645 41 Strängnäs
Svíþjóð

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.
- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Áður en Kineret er markaðssett fyrir nýju ábendinguna Stills-sjúkdóm í hverju aðildarríki, þarf markaðsleyfishafi að ná samkomulagi við lyfjafirrvöld í hverju landi um innihald og framsetningu fræðsluáætlunarinnar, þ.m.t. samskiptaaðferðir, dreifingarmáta og önnur atriði í áætluninni.

Meginmarkmið áætlunarinnar eru að veita upplýsingar um aðferð við lyfjagjöf og auka skilning á hugsanlegri hættu á alvarlegum sýkingum.

Markaðsleyfishafi skal tryggja að allir heilbrigðisstarfsmenn og sjúklingar/umönnunaraðilar sem búast má við að ávísi eða noti Kineret hafi aðgang að/fái afhentan eftirfarandi fræðslupakka:

- Fræðsluefni fyrir lækna
- Upplýsingapakka fyrir sjúklinga og umönnunaraðila

Fræðsluefni fyrir lækna skal innihalda:

- Samantekt á eiginleikum lyfs
- Leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsmenn

Leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsmenn skulu innihalda eftirfarandi lykilatriði:

- Mikilvægi þess að útskýra notkun sprautunnar og rétta aðferð við inndælingu fyrir sjúklingum og/eða umönnunaraðilum
- Að ekki sé ráðlegt að hefja meðferð með Kineret hjá sjúklingum með viðvarandi sýkingu
- Mikilvægi þess að útvega sjúklingum og/eða umönnunaraðilum fræðsluefnið

Upplýsingapakki fyrir sjúklinga og umönnunaraðila skal innihalda:

- Fylgiseðil
- Leiðbeiningar fyrir sjúkling og umönnunaraðila
- Minnskort sjúklings

Leiðbeiningar fyrir sjúklinga og umönnunaraðila skulu innihalda eftirfarandi lykilatriði:

- Leiðbeiningar um notkun sprautunnar
- Leiðbeiningar um rétta aðferð við inndælingu og förgun notaðra sprauta
- Hvernig bregðast á við aukaverkunum á stungustað

Minniskort sjúklings skal innihalda eftirfarandi lykilskilaboð:

- Auðkenni sjúklings
- Tengiliðsupplýsingar læknisins
- Ávísaðan skammt af Kineret
- Lýsingu á einkennum alvarlegrar sýkingar

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA MEÐ ÁFYLLTRI SPRAUTU (INNIHELDUR „BLUE BOX“)

1. HEITI LYFS

Kineret 100 mg/0,67 ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
Anakinra

2. VIRK(T) EFNI

Hver 0,67 ml kvörðuð áfyllt sprauta inniheldur 100 mg anakinra.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: vatnsfrí sítrónusýra, natríumklóríð, tvínatríumedetat tvíhýdrat, pólýsorbat 80, natríumhýdroxíð, vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
1 KVÖRDUÐ áfyllt sprauta
7 KVARÐAÐAR áfylltar sprautur
Fjölpakkning: 28 (4 x 7) KVARÐAÐAR áfylltar sprautur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lyfið er einnota.
Til notkunar undir húð.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli. Má ekki frjósa.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/02/203/005 - pakkning með 1 sprautu
EU/1/02/203/006 - pakkning með 7 sprautum
EU/1/02/203/007 - pakkning með 28 sprautum

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Kineret 100 mg 0,67 ml

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC {númer}
SN {númer}
NN {númer}

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA MEÐ 7 ÁFYLLTUM SPRAUTUM, SEM MILLIPAKKNING (ÁN „BLUE BOX“)

1. HEITI LYFS

Kineret 100 mg/0,67 ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
Anakinra

2. VIRK(T) EFNI

Hver 0,67 ml kvörðuð áfyllt sprauta inniheldur 100 mg anakinra.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: vatnsfrí sítrónusýra, natríumklóríð, tvínatríumedetat tvíhýdrat, pólýsorbit 80, natríumhýdroxíð, vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
7 KVARÐAÐAR áfylltar sprautur
Þessi askja, sem inniheldur 7 áfylltar sprautur, er hluti af 28 stk. fjölpakkingu.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lyfið er einnota.
Til notkunar undir húð.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli. Má ekki frjósa.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/02/203/007

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Kineret 100 mg 0,67 ml

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC {númer}
SN {númer}
NN {númer}

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

ÁFYLLTAR SPRAUTUR

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Kineret 100 mg/0,67 ml stungulyf
Anakinra

s.c.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

0,67 ml

6. ANNAÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Kineret 100 mg/0,67 ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu Anakinra

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafraeðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafraeðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Kineret og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Kineret
3. Hvernig nota á Kineret
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Kineret
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Kineret og við hverju það er notað

Kineret inniheldur virka efnið anakinra. Það er ein tegund cýtókína (ónæmisbælandi lyf) og er notað til meðferðar við:

- Iktsýki
- COVID-19 hjá sjúklingum sem eru með lungnabólgu, þarfnast súrefnisgjafar og eru í hættu á að fá lungnabilun
- Lotubundnum hitaheilkennum:
 - Crýópýrín-tengdum lotubundnum heilkennum (CAPS)
 - o Fjölkerfabólgujúkdómi hjá nýburum (NOMID) sem einnig kallast langvarandi tauga-, húðar- og liðaheilkenni (CINCA).
 - o Muckle-Wells heilkenni (MWS)
 - o Ættgengu kulda sjálfsbólguheilkenni (FCAS)
 - Arfgengri Miðjarðarhafssótt (FMF)
- Stills-sjúkdómi, þ.m.t. fjölkerfa barnaliðagigt (SJIA) og Stills-sjúkdómi hjá fullorðnum (AOSD)

Cýtókín eru prótein sem myndast í líkamanum og samræma boðskipti milli frumna og koma að stjórnun á frumuvirkni. Við iktsýki, CAPS, FMF, Stills-sjúkdóm og COVID-19 lungnabólgu myndast í líkamanum of mikið af cýtókíni sem er kallað interleukín-1. Það leiðir til skaðlegra áhrifa svo sem bólgu sem veldur einkennum sjúkdómsins. Við eðlilegar kringumstæður myndast í líkamanum prótein sem hemur skaðleg áhrif interleukíns-1. Virka efnið í Kineret er anakinra, sem vinnur á sama hátt og náttúrulega hemlandi próteinið interleukín-1. Anakinra er framleitt með DNA-tækni í örverunni *E. coli*.

Kineret er notað til meðferðar við vísbendingum og einkennum iktsýki hjá fullorðnum (18 ára og eldri), samtímis öðru lyfi sem nefnist metótrexat. Kineret er ætlað sjúklingum ef svörun þeirra við metótrexati einu sér er ekki nægilega mikil til að stjórn náist á sjúkdómnum.

Fyrir COVID-19 er Kineret notað til meðferðar við óhóflega bólguviðbragðinu (öflugra en venjulegt bólguviðbragð) sem tengist sjúkdómnum hjá fullorðnum (18 ára og eldri) sem eru með lungnabólgu, þarfnast súrefnisgjafar til að hjálpa þeim að anda (lág- og háflæðissúrefni) og eru í hættu á að fá lungnabilun.

Fyrir CAPS er Kineret notað við bólgueinkennum sem tengjast sjúkdómnum, s.s. útbrotum, liðverkjum, hita, höfuðverk og þreytu hjá fullorðnum og börnum (8 mánaða og eldri).

Fyrir FMF er Kineret notað við bólgueinkennum sem tengjast sjúkdómnum, s.s. þrálátum hita, þreytu, kviðverkjum, vöðva- eða liðverkjum og útbrotum. Nota má Kineret ásamt kolsísíni, ef við á.

Fyrir Stills-sjúkdóm er Kineret notað við bólgueinkennum sem tengjast sjúkdómnum, s.s. útbrotum, liðverkjum og hita.

2. Áður en byrjað er að nota Kineret

Ekki má nota Kineret

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir anakinra eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6);
- ef um er að ræða ofnæmi fyrir öðrum lyfjum sem framleidd eru með DNA-tækni í örverunni *E. coli*;
- ef þú ert með daufkyrningafæð (fá hvít blóðkorn) sem greinist í kjölfar blóðrannsóknar.

Hafið tafarlaust samband við lækinn

- ef fram koma útbrot um allan líkamann, mæði, sogkenndur andardráttur, hraður púls eða sviti eftir inndælingu Kineret. Þetta geta verið vísbendingar um ofnæmi fyrir Kineret.
- ef þú hefur einhvern tíma fengið óhefðbundin, útbreidd útbrot eða húðflögnun eftir að hafa notað Kineret.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Kineret er notað:

- ef þú ert með sögu um endurteknar sýkingar eða ef þú ert með astma. Kineret getur valdið því að þetta ástand versni;
- ef þú ert með krabbamein. Læknirinn verður að ákveða hvort nota má Kineret handa þér.
- ef þú ert með sögu um aukið magn lifrarsíma.
- ef þú þarft að fá bólusetningu. Ekki má gefa þér lifandi bóluefni þann tíma sem Kineret er notað.

Stills-sjúkdómur

- Í mjög sjaldgæfum tilvikum geta sjúklingar með Stills-sjúkdóm, einkum börn, einnig fengið lungnasjúkdóm meðan á meðferð stendur með Kineret. Hættan kann að vera aukin hjá sjúklingum með Downs heilkenni (þrístæða á litningi 21). Einkenni lungnasjúkdóms geta t.d. verið mæði við léttu hreyfingu, hósti á morgnana og öndunarerfiðleikar. Ef þú færð einkenni um lungnasjúkdóm, skaltu hafa samband við heilbrigðisstarfsmann eins fljótt og auðið er.
- Mjög sjaldan hefur verið tilkynnt um alvarleg viðbrögð í húð sem kallast lyfjaviðbrögð með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS) í tengslum við meðferð með Kineret, einkum hjá sjúklingum með fjölkerfa barnaliðagigt (SJIA). Leitið tafarlaust til læknis ef óhefðbundin, útbreidd útbrot ásamt háum líkamshita og stækkun eitla koma fyrir.

Börn og unglingar

- Iktsýki: Notkun á Kineret hjá börnum og unglungum með iktsýki hefur ekki verið rannsökuð að fullu og því er notkun hjá þessum sjúklingahópum ekki ráðlögð.
- COVID-19: Notkun á Kineret hjá börnum og unglungum með COVID-19 hefur ekki verið rannsökuð og því er notkun hjá þessum sjúklingahópum ekki ráðlögð.
- CAPS, FMF, Stills-sjúkdómur: Ekki er mælt með Kineret fyrir börn yngri en 8 mánaða vegna þess að engin gögn liggja fyrir um þennan aldurshóp.

Notkun annarra lyfja samhliða Kineret

Látið lækinn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Ekki má nota lyf sem kölluð eru TNF- α blokkar t.d. etanercept samhliða Kineret því það getur aukið hættu á sýkingum.

Þegar inntaka Kineret hefst dregur úr langvinnnum bólgum í líkamanum. Það gæti merkt að breyta þurfi skömmtum annarra lyfja, s.s. warfaríns og fenýtóíns.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

Kineret hefur ekki verið rannsakað á meðgöngu. Notkun Kineret er ekki ráðlögð á meðgöngu og hjá konum á barneignaraldri sem ekki nota getnaðarvarnir. Við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð er mikilvægt að láta lækinn vita. Læknirinn mun ræða við þig um hugsanlega áhættu af notkun Kineret á meðgöngu.

Ekki er vitað hvort anakinra skilst út í brjóstamjólki. Ekki má vera með barn á brjósti ef Kineret er notað.

Kineret inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum 100 mg skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Kineret

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi. Gefa verður Kineret með inndælingu undir húð einu sinni á dag. Reyna á að gefa lyfið alltaf á sama tíma hvern dag.

Ráðlagður skammtur er annaðhvort 20 til 90 mg eða 100 mg. Læknirinn verður að segja þér hvaða skammt þú þarft eða hvort þú þurfir stærri skammt en 100 mg.

COVID-19: Ráðlagður skammtur er 100 mg sem sprautað er undir húðina (gjöf undir húð) daglega í 10 daga.

Ef þú annast sjálf/ur inndælingu Kineret

Læknirinn gæti talið það þægilegast fyrir þig að þú annist sjálf/ur inndælingu Kineret. Læknirinn eða hjúkrunarfræðingur munu sýna þér hvernig á að sprauta sig. Ekki reyna að sprauta þig ef þú hefur ekki fengið þjálfun til þess.

Leiðbeiningar um hvernig standa skal að inndælingu Kineret er að finna í kaflanum „Leiðbeiningar um undirbúning inndælingar og inndælingu Kineret“ í lok fylgiseðilsins.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ekki á að hafa neinar alvarlegar afleiðingar í för með sér þótt fyrir slysi sé notað meira af Kineret en þörf er á. Eigi að síður skal í slíkum tilvikum hafa samband við lækni, hjúkrunarfræðing eða lyfjafræðing. Verði vart einhverra óþæginda skal strax hafa samband við lækni eða hjúkrunarfræðing.

Ef gleymist að nota Kineret

Ef skammtur af Kineret gleymist skal hafa samband við lækinn og ræða við hann um það hvenær gefa á næsta skammt.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Hugsanlegar aukaverkanir eru svipaðar hvort sem verið er að meðhöndla iktsýki, CAPS, FMF, Stills-sjúkdóm eða COVID-19.

Ef þú finnur fyrir einhverju af eftirfarandi hafðu þá tafarlaust samband við lækinn:

- **Alvarlegar sýkingar** til dæmis lungnabólga (sýking í brjóstholi) eða sýkingar í húð geta komið fram við Kineret meðferð. Einkenni gætu verið viðvarandi hár hiti, hrollur, hósti, höfuðverkur og roði og eymsli í húð. Einnig geta viðvarandi lágur hiti, þyngdartap og viðvarandi hósti verið einkenni um sýkingu.
- **Alvarleg ofnæmisviðbrögð** eru sjaldgæf. Hins vegar geta eftirfarandi einkenni verið merki um ofnæmisviðbrögð við Kineret og því skaltu láta lækinn umsvifalaust vita. Ef þú finnur fyrir einhverju af eftirfarandi skaltu ekki nota meira Kineret.
 - Bólga í andliti, tungu eða hálsi.
 - Erfiðleikar við að kyngja eða við öndun.
 - Finna skyndilega fyrir hröðum þúlsu eða svita.
 - Kláða eða útbrotum í húð.

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10):

- Roði, þroti, mar eða kláði á stungustað. Þetta eru venjulega vægar aukaverkanir eða í meðallagi og koma oftast fyrir í upphafi meðferðarinnar.
- Höfuðverkir.
- Hækkað heildarmagn kólesteróls í blóði.

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10):

- Daufkyrningafæð (fá hvít blóðkorn) sem sést við blóðrannsóknir. Hún gæti aukið hættu á að þú fái sýkingu. Einkenni sýkingar gætu verið hiti eða særindi í hálsi.
- Alvarlegar sýkingar til dæmis lungnabólga (sýking í brjóstholi) eða sýkingar í húð.
- Blóðflagnafæð (lítill fjöldi blóðflagna).

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100):

- Alvarleg ofnæmisviðbrögð þ.m.t. bólga í andliti, tungu eða hálsi, erfiðleikar við að kyngja eða við öndun, finna skyndilega fyrir hröðum þúlsu eða svita og kláða eða útbrotum í húð.
- Aukið magn lifrarsíma sem greinist með blóðrannsókn.

Aukaverkanir þar sem tíðni er ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum):

- Merki um lifrarraskanir, s.s. gulleit húð og augu, ógleði, lysterleysi, dökkleitt þvag og ljósleitar hægðir.

Tilkynning aukaverkana

Látid lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig**, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Kineret

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiðanum og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C til 8°C). Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Ekki má nota Kineret sem hugsanlega hefur frosið. Eftir að sprauta hefur verið tekin úr kælinum og hún náð stofuhita (allt að 25°C) verður annaðhvort að nota hana innan 72 klst. eða farga henni. Ekki má setja hana aftur í kæli ef hún hefur verið geymd við stofuhita.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Kineret inniheldur

- Virka innihaldsefnið er anakinra. Hver kvörðuð áfyllt sprauta inniheldur anakinra 100 mg.
- Önnur innihaldsefni eru vatnsfrí sítrónusýra, natríumklóríð, tvínatríumedetat tvíhýdrat, pólýsorbit 80, natríumhýdroxíð og vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Kineret og pakkningastærðir

Kineret er tært, litlaust til hvítt stungulyf, lausn í áfylltri sprautu sem er tilbúin til notkunar. Það getur innihaldið hálf gagnsæjar til hvítar próteinagnir. Ef þessar agnir eru til staðar mun það ekki hafa áhrif á gæði lyfsins.

Í hverri pakkningu eru 1, 7 eða 28 áfylltar sprautur (fjölþakking með 4 þakkingum með 7 áfylltum sprautum).

Ekki er víst að allar þakkingastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

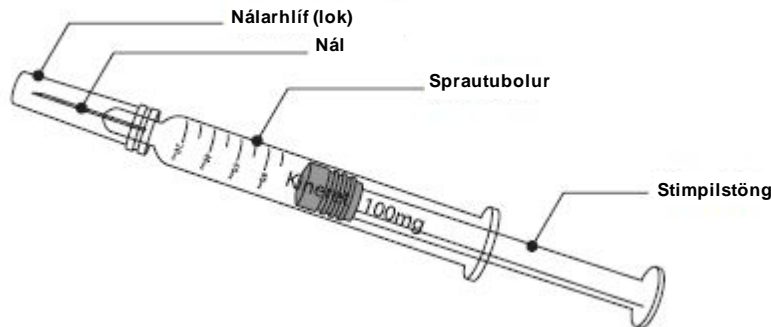
Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar (<http://www.serlyfjaskra.is>).

LEIÐBEININGAR UM UNDIRBÚNING INNDÆLINGAR OG INNDÆLINGU KINERET

Í þessum kafla eru leiðbeiningar um hvernig á að sprauta sig eða barnið með Kineret. Mikilvægt er að enginn reyni að sprauta sjálfan sig eða barnið án þess að hafa fengið sérstaka þjálfun hjá lækni, hjúkrunarfræðingi eða lyfjafræðingi. Ef þú ert ekki viss um hvernig standa á að inndælingunni eða hefur einhverjar spurningar er rétt að leita til læknisins, hjúkrunarfræðings eða lyfjafræðings.

Hvernig átt þú, eða sá sem annast inndælinguna, að nota Kineret áfyllta sprautu?

Þú verður að gefa þér eða barninu inndælingu á hverjum degi og á sama tíma dagsins. Kineret er gefið með inndælingu rétt undir húðina.



Búnaður:

Sá sem sprautar sjálfan sig eða barnið undir húð þarf:

- áfyllta sprautu með Kineret
- sprittþurrkur eða álíka og
- dauðhreinsaða grisju eða þurrku

Hvað þarf að gera áður en Kineret er sprautað undir húð?

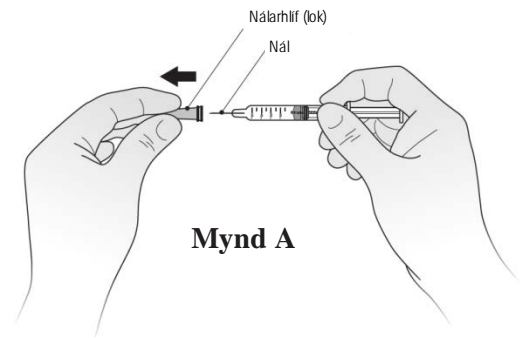
1. Takið áfyllta sprautu með Kineret úr kælinum.
2. Hristið ekki áfylltu sprautuna.
3. Athugið fyrningardagsetningu á merkimiða áfylltu sprautunnar (EXP). Ekki má nota lyfið ef komið er fram yfir síðasta dag þess mánaðar sem tilgreindur er.
4. Skoðið Kineret. Það verður að vera tær, litlaus til hvít lausn. Það geta verið hálf gagnsæjar til hvítar próteinagnir í lausninni. Ef þessar agnir eru til staðar mun það ekki hafa áhrif á gæði lyfsins. Ekki má nota lausnina ef það eru litabreytingar á henni eða ef hún er skýjuð eða ef hún inniheldur einhverjar agnir aðrar en hálf gagnsæjar til hvítar agnir.
5. Til að draga úr óþægindum við inndælinguna skal geyma áfylltu sprautuna við stofuhita í u.þ.b. 30 mínútur eða halda henni gætilega í lófanum í nokkrar mínútur. **Ekki má** hita Kineret með neinum öðrum hætti (til dæmis má ekki hita það í örbylgjuofni eða í heitu vatni).
6. Fjarlægjið **ekki** hlífina af sprautunni fyrr en komið er að inndælingu.
7. **Hendur skal þvo vandlega.**
8. Veljið þægilegt, hreint yfirborð þar sem lýsing er góð og komið þar fyrir öllum búnaði sem nota þarf í seilingarfjarlægð.

9. Gangið úr skugga um að sú skammtastærð sem lækurinn hefur ávísað sé þekkt: 20 til 90 mg, 100 mg eða stærri skammtur.
 - Hafi lækurinn ávísað 100 mg skammti skal lesa kaflann „**Hvernig á að undirbúa 100 mg skammt**“.
 - Hafi lækurinn ávísað minni skammti skal lesa kaflann „**Hvernig á að undirbúa 20 til 90 mg skammt**“.

Hvernig á að undirbúa 100 mg skammt

Áður en Kineret er gefið með inndælingu þarf að gera eftirfarandi:

1. Haldið um sprautubolinn og fjarlægið nálarhlífina gætilega án þess að snúa henni. Togið í beina línu eins og sýnt er á **mynd A**. Snertið hvorki nálina né ýtið á sprautustimpilinn. Fleygið nálarhlífinni samstundis.



Mynd A

2. Vera má að lítil loftbóla sjáist í áfylltu sprautunni. Ekki þarf að fjarlægja loftbóluna áður en lyfið er gefið með inndælingu. Það hefur enga hættu í för með sér þótt loftbólun sé í lausninni þegar hún er gefin með inndælingu.

3. Áfyllta sprautan er nú tilbúin til notkunar eins og lýst er í köflunum „**Hvar á að sprauta lyfinu?**“ og „**Hvernig á að gefa lyfið með inndælingu?**“.

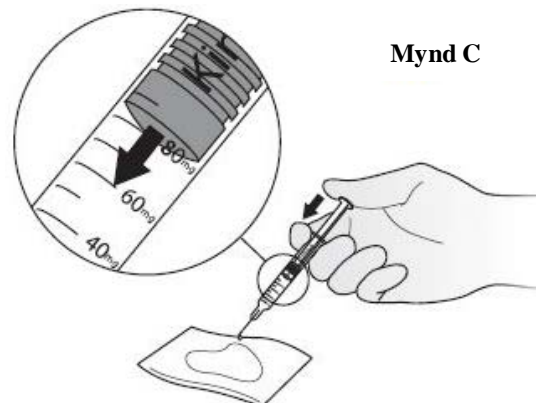
Hvernig á að undirbúa 20 til 90 mg skammt

Áður en Kineret er gefið með inndælingu þarf að gera eftirfarandi:

1. Haldið um sprautubolinn og fjarlægið nálarhlífina gætilega án þess að snúa henni. Togið í beina línu eins og sýnt er á **mynd A**. Snertið hvorki nálina né ýtið á sprautustimpilinn. Fargið nálarhlífinni samstundis.
2. Sprautunni á að halda í annarri hendi með nálina beint upp eins og sýnt er á **mynd B**. Setjið þumalinn á stimpilstöngina og ýtið rólega þar til örlítill dropi sést á nálarodddinum.
3. Hvolfið sprautunni svo nálin snúi niður. Komið dauðhreinsaðri grisju eða þurrku fyrir á sléttu yfirborði og haldið sprautunni yfir henni með nálinni niður á við eins og sýnt er á **mynd C**. Gangið úr skugga um að nálin snerti ekki grisjuna eða þurrkuna.
4. Setjið þumalinn á stimpilstöngina og þrýstið rólega þar til stimpillinn hefur náð að skammtamerkinu fyrir þinn skammt af Kineret. (Lækurinn hefur sagt þér hvaða skammt þú átt að nota.) Grisjan eða þurrkan drekkur í sig sprautuvökvann eins og sýnt er á **mynd C**.
5. Ef þér tekst ekki að ná réttum skammti skaltu fleygja sprautunni og nota nýja.



Mynd B



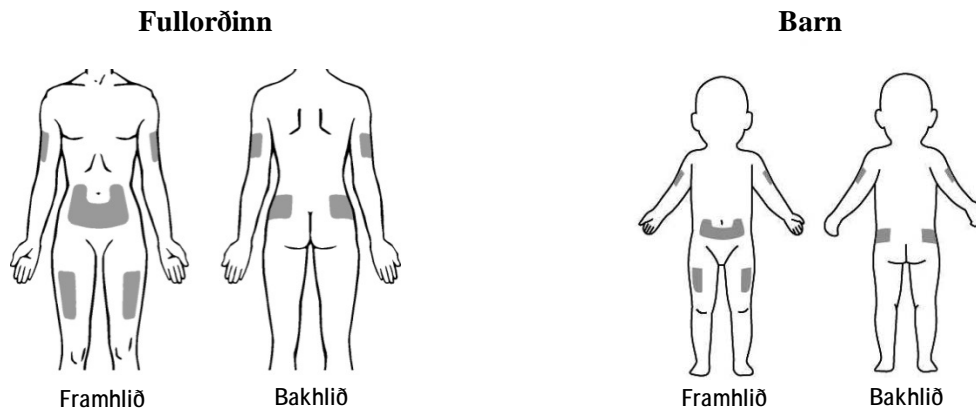
Mynd C

6. Þú getur nú notað áfylltu sprautuna eins og lýst er í köflunum „**Hvar á að sprauta lyfinu?**“ og „**Hvernig á að gefa lyfið með inndælingu?**“.

Hvar á að sprauta lyfinu?

Heppilegustu stungustaðir fyrir þig eða fyrir barnið (sjá mynd D):

- kviður (ekki í kringum naflann)
- ofanverð læri
- ofarlega á utanverðum rasskinnnum og
- utanverðir upphandleggir

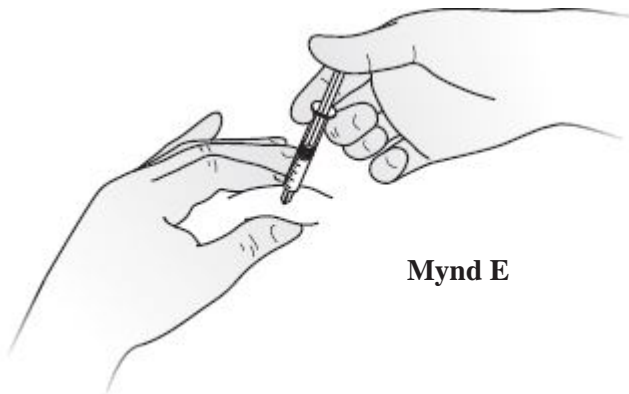


Mynd D

Skiptið um stungustað hverju sinni, þannig að ekki komi fram eymsli á því svæði sem sprautað er í. Ef þú annast ekki inndælinguna sjálf/ur má einnig gefa lyfið með inndælingu í aftanverðan upphandlegg.

Hvernig á að gefa lyfið með inndælingu?

1. Sótthreinsið húðina með sprittþurrku og klemmið húðina á milli þumalfingurs og vísifingurs, án þess að kreista hana.
2. Stingið nálinni í gegnum húðina eins og hjúkrunarfræðingur eða læknir hafa leiðbeint um.
3. Sprautið vökvannum hægt og jafnt inn, jafnframt því sem húðinni er áfram haldið klemmdri eins og sýnt er á mynd E.



Mynd E

4. Að lokinni inndælingu vökvans skal draga nálina út og sleppa húðinni.
5. Ónotuðum lyfjum á að farga. Hverja sprautu má aðeins nota til einnar inndælingar. Ekki nota sprautu aftur þar sem slíkt getur valdið sýkingu.

Munið

Komi einhver vandamál upp skal hiklaust leita til læknis eða hjúkrunarfræðings eftir aðstoð og ráðgjöf.

Förgun notaðra sprauta og fylgihluta

- Ekki skal setja nálarhlífina aftur á notaða nál.
- Geymið sprauturnar þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Aldrei má fleygja notuðum áfylltum sprautum með heimilissorpi.
- Hafi minni skammtur en 100 mg verið notaður hefur verið leiðbeint um að sprauta vökvanum úr sprautunni og á grisju eða þurrku. Að lokinni inndælingu skal farga grisjunni eða þurrkunni ásamt sprautunni og hreinsa yfirborðið með hreinni þurrku.
- Farga skal notuðu áfylltu sprautunni og grisjunni eða þurrkunni með Kineret lausninni í samræmi við gildandi reglur. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

VIÐAUKI IV

VÍSINDALEGAR NIÐURSTÖÐUR OG ÁSTÆÐUR FYRIR BREYTINGUM Á SKILMÁLUM MARKAÐSLEYFISINS

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir anakinra eru vísindalegar niðurstöður CHMP svohljóðandi:

Í ljósi fyrirbyggjandi gagna um hættu á MAS hjá sjúklingum með Stills-sjúkdóm úr klínískum rannsóknum, heimildum og rannsóknum án inngripa, telur PRAC að fyrirbyggjandi vísbendingar styðji ekki orsakatengsl á milli hættu á MAS og anakinra. PRAC komst að þeirri niðurstöðu að breyta skuli lyfjaupplýsingum um lyf sem innihalda anakinra til samræmis við það.

CHMP er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir anakinra telur CHMP að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu, sem inniheldur anakinra, sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CHMP mælir með því að skilmálum markaðsleyfisins skuli breytt.