

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Kineret 100 mg/0,67 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje graderad förfylld spruta innehåller 100 mg anakinra* per 0,67 ml (150 mg/ml).

*Human interleukin-1 receptorantagonist (r-metHuIL-1ra) som produceras i *Escherichia coli*-celler genom rekombinant DNA-teknik.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning (injektionsvätska).

Klar, färglös till vit injektionsvätska, lösning som kan innehålla en del produktrelaterade halvgenomskinliga till vita amorfa partiklar.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Reumatoid artrit (RA)

Kineret är avsett att användas i kombination med metotrexat för behandling av symtom hos vuxna med RA som svarar otillräckligt på behandling med enbart metotrexat.

Covid-19

Kineret är avsett för behandling av coronavirussjukdom 2019 (covid-19) hos vuxna patienter med pneumoni som behöver kompletterande syrgasbehandling (syrgasbehandling med lågflöde eller högflöde) och som löper risk att progrediera till svår andningssvikt fastställd som plasmakoncentration av suPAR (soluble urokinase plasminogen activator receptor) ≥ 6 ng/ml (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.1).

Periodiska febersyndrom

Kineret är avsett för behandling av följande autoinflammatoriska periodiska febersyndrom hos vuxna, ungdomar, barn och spädbarn som är 8 månader och äldre med en kroppsvikt på 10 kg eller mer:

Kryopyrinassocierade periodiska syndrom (CAPS)

Kineret är avsett för behandling av CAPS, inklusive:

- systemisk multiinflammatorisk sjukdom med neonatal debut (NOMID)/kroniskt infantilt neurologiskt hud- och ledsyndrom (CINCA)
- Muckle-Wells syndrom (MWS)
- familjärt autoinflammatoriskt köldsyndrom (FCAS).

Familjär medelhavsfeber (FMF)

Kineret är avsett för behandling av familjär medelhavsfeber (FMF). Kineret ska om lämpligt ges i kombination med kolkicin.

Stills sjukdom

Kineret är avsett för vuxna, ungdomar, barn och spädbarn som är 8 månader och äldre med en kroppsvikt på 10 kg eller mer för behandling av Stills sjukdom, inklusive systemisk juvenil idiopatisk artrit (SJIA) och vuxendebuterande Stills sjukdom (AOSD), med aktiva systemiska manifestationer

motsvarande måttlig till hög sjukdomsaktivitet eller för patienter med fortsatt sjukdomsaktivitet efter behandling med icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) eller glukokortikoider.

Kineret kan ges som monoterapi eller i kombination med andra antiinflammatoriska läkemedel och sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel (DMARD).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Kineret bör initieras och övervakas av en specialitläkare som har erfarenhet av diagnostisering och behandling av RA, covid-19, CAPS, FMF respektive Stills sjukdom.

suPAR-testning

Om så har specificerats i indikationen ska patienturval för behandling med Kineret baserat på suPAR-nivå ≥ 6 ng/ml mätas med ett validerat test (se avsnitt 4.1, 4.4 och 5.1).

Dosering

Reumatoid artrit (RA): vuxna

Den rekommenderade dosen Kineret är 100 mg administrerat som en subkutan injektion en gång dagligen. Dosen bör ges vid ungefär samma tid varje dag.

Covid-19: vuxna

Den rekommenderade dosen Kineret är 100 mg administrerat som en subkutan injektion en gång dagligen i 10 dagar.

CAPS: vuxna, ungdomar, barn och spädbarn som är 8 månader och äldre med en kroppsvikt på 10 kg eller mer

Startdos

Den rekommenderade startdosen för alla CAPS-undertyper är 1-2 mg/kg/dag genom subkutan injektion. Det terapeutiska svaret påvisas primärt genom en minskning av kliniska symtom som feber, utslag, ledsmärta och huvudvärk men även genom inflammatoriska serummarkörer (CRP/SAA-nivåer) eller förekomst av uppblossande episoder.

Underhållsdos vid lindrigt CAPS (FCAS, lindrigt MWS)

Patienter kontrolleras vanligtvis väl genom att den rekommenderade startdosen (1-2 mg/kg/dag) bibehålls.

Underhållsdos vid svårt CAPS (MWS och NOMID/CINCA)

Dosökningar kan bli nödvändiga inom 1-2 månader baserat på det terapeutiska svaret. Den vanliga underhållsdosen vid svår CAPS är 3-4 mg/kg/dag vilket kan justeras till maximalt 8 mg/kg/dag.

Utöver utvärderingen av kliniska symtom och inflammatoriska markörer vid svår CAPS rekommenderas bedömningar av inflammation i centrala nervsystemet, inklusive innerörat (MRT eller CT, lumbalpunktion och audiologi) och ögon (oftalmologiska bedömningar) efter en initial behandlingsperiod på 3 månader och därefter var sjätte månad tills effektiva behandlingsdoser har identifierats. När patienterna är kliniskt välkontrollerade kan övervakning av centrala nervsystemet och ögon utföras en gång om året.

FMF

Den rekommenderade dosen för patienter med en kroppsvikt på 50 kg eller mer är 100 mg/dag administrerat via subkutan injektion. För patienter med en kroppsvikt på mindre än 50 kg ska doseringen baseras på kroppsvikt med en rekommenderad dos på 1-2 mg/kg/dag.

Stills sjukdom

Den rekommenderade dosen för patienter med en kroppsvikt på 50 kg eller mer är 100 mg/dag administrerat via subkutan injektion. För patienter med en kroppsvikt på mindre än 50 kg ska doseringen baseras på kroppsvikt med en startdos på 1-2 mg/kg/dag.

Svar på behandlingen bör utvärderas efter 1 månad: Vid ihållande systemiska manifestationer kan doseringen för barn justeras alternativt bör behandlande läkare ompröva beslutet om fortsatt behandling.

Äldre (≥ 65 år)

RA och covid-19: Ingen dosjustering är nödvändig. Dosering och administrering är densamma som för vuxna mellan 18 och 64 år.

CAPS: Data för äldre patienter är begränsade. Ingen dosjustering förväntas vara nödvändig.

Stills sjukdom: Data för äldre patienter är begränsade. Ingen dosjustering förväntas vara nödvändig.

Pediatrik population (< 18 år)

Inga data finns tillgängliga för barn yngre än 8 månader.

RA: Effekten av Kineret för barn med reumatoid artrit (JIA) i åldern 0 till 18 år har inte fastställts.

Covid-19: Effekten av Kineret för barn med covid-19 i åldern 0 till 18 år har inte fastställts.

CAPS: Dosering och administrering för barn och spädbarn i åldern 8 månader och äldre med en kroppsvikt på 10 kg eller mer är densamma som för vuxna patienter med CAPS, baserat på kroppsvikt.

FMF: För barn med en kroppsvikt på mindre än 50 kg ska dosen baseras på kroppsvikt med en rekommenderad dos på 1-2 mg/kg/dag och för patienter med en kroppsvikt på 50 kg eller mer gäller doseringen 100 mg/dag. För barn som uppvisar otillfredsställande svar på behandling kan dosen ökas till 4 mg/kg/dag.

Effektdata för Kineret hos barn under 2 års ålder med FMF är begränsad.

Stills sjukdom: För barn med en kroppsvikt på mindre än 50 kg ska dosen baseras på kroppsvikt med en startdos på 1-2 mg/kg/dag och för patienter med en kroppsvikt på 50 kg eller mer gäller doseringen 100 mg/dag. För barn som uppvisar otillfredsställande svar på behandling kan dosen ökas till 4 mg/kg/dag.

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B). Kineret ska användas med försiktighet för patienter med svårt nedsatt leverfunktion.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med lindrigt nedsatt njurfunktion (CL_{cr} 60 till 89 ml/min). Kineret bör användas med försiktighet vid måttligt nedsatt njurfunktion (CL_{cr} 30 till 59 ml/min). För patienter med svårt nedsatt njurfunktion ($CL_{cr} < 30$ ml/min) eller njursjukdom i slutstadiet, inklusive dialys, bör man överväga att ge den förskrivna dosen Kineret varannan dag.

Administreringssätt

Kineret administreras genom subkutan injektion.

Kineret tillhandahålls färdigt för användning i en graderad förfylld spruta. Den graderade förfyllda sprutan möjliggör doser mellan 20 och 100 mg. Eftersom minimidosen är 20 mg är sprutan inte lämplig för pediatrika patienter med en kroppsvikt under 10 kg. Den förfyllda sprutan ska inte skakas. Anvisningar om användning och hantering finns i avsnitt 6.6.

Det rekommenderas att injektionsstället varieras för att undvika obehag vid injektionsstället. Nedkyllning av injektionsstället, uppvärmning av injektionsvätskan till rumstemperatur, användning av kylpack (före och efter injektion) och användning av topikala glukokortikoider och antihistaminer efter injektion kan lindra tecken och symtom på reaktioner vid injektionsstället.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller mot proteiner från *E. coli*.

Behandling med Kineret får inte påbörjas för patienter med neutropeni (antal neutrofila granulocyter $< 1,5 \times 10^9/l$) (se avsnitt 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Allergiska reaktioner

Allergiska reaktioner, bland annat anafylaktiska reaktioner och angioödem, har rapporterats i mindre vanliga fall. Majoriteten av dessa reaktioner var makulopapulösa eller urtikariella utslag.

Vid en allvarlig allergisk reaktion ska behandlingen med Kineret avbrytas och lämplig behandling sättas in.

Hepatiska händelser

I kliniska studier har övergående förhöjningar av leverenzymerna observerats. Dessa förhöjningar har inte förknippats med tecken eller symtom på hepatocellulär skada, med undantag för en patient med SJIA som utvecklade allvarlig hepatit i samband med en cytomegalovirusinfektion.

Vid användning efter godkännande för försäljning har hepatiska händelser som inte påverkar leverfunktionen rapporterats. Majoriteten av patienterna har behandlats för Stills sjukdom eller haft predisponerande faktorer, t.ex. en anamnes med förhöjningar av transaminas. Därtill har fall av icke-infektiös hepatit, inklusive enstaka fall av akut leversvikt, rapporterats hos patienter med Stills sjukdom under behandling med Kineret.

Hepatiska händelser hos patienter med Stills sjukdom inträffar huvudsakligen under den första månaden av behandlingen med Kineret. Rutinmässig testning av leverenzymerna under den första månaden bör övervägas, särskilt om patienten har predisponerande faktorer eller utvecklar symtom på leverdysfunktion.

Effekt och säkerhet för Kineret för patienter med ASAT/ALAT $\geq 1,5$ x den övre normalnivån har inte utvärderats.

Allvarliga infektioner

Kineret har satts i samband med en ökad förekomst av allvarliga infektioner (1,8 %) jämfört med placebo (0,7 %) hos patienter med reumatoid artrit. För ett litet antal patienter med astma var förekomsten av allvarliga infektioner högre bland dem som fick Kineret (4,5 %) än bland dem som fick placebo (0 %) och dessa infektioner var huvudsakligen relaterade till andningsvägarna.

Säkerheten och effekten av Kineret hos patienter med kroniska och allvarliga infektioner har inte utvärderats.

Behandling med Kineret ska inte påbörjas för patienter med aktiva infektioner. Behandling med Kineret ska avbrytas för patienter med reumatoid artrit om en allvarlig infektion utvecklas. Hos patienter med CAPS eller FMF som behandlas med Kineret finns det risk för ökad aktivitet i grundsjukdomen vid utsättande av behandling med Kineret. Med noggrann övervakning kan behandling med Kineret fortsätta även under en allvarlig infektion. Behandling med Kineret mot covid-19 kan fortsätta trots (sekundära) infektioner.

Läkare bör iaktta försiktighet vid administrering av Kineret till patienter med tidigare återkommande infektioner eller med bakomliggande tillstånd som kan göra patienterna mer infektionskänsliga.

Säkerheten av Kineret hos individer med latent tuberkulos är inte känd. Det har förekommit rapporter om tuberkulos hos patienter som får flera olika biologiska antiinflammatoriska behandlingsregimer. Patienter ska kontrolleras för latent tuberkulos före start av behandling med Kineret. De tillgängliga medicinska riktlinjerna ska även beaktas.

Andra antireumatiska behandlingar har förknippats med hepatit B-återaktivering. Därför ska även kontroll av viral hepatit utföras enligt publicerade riktlinjer före start av behandling med Kineret.

Nedsatt njurfunktion

Kineret elimineras genom glomerulär filtration och därpå följande tubulär metabolism. Plasmaclearance för Kineret minskar således vid försämrad njurfunktion.

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med lindrigt nedsatt njurfunktion (CL_{cr} 60 till 89 ml/min). Kineret bör användas med försiktighet vid måttligt nedsatt njurfunktion (CL_{cr} 30 till 59 ml/min). För patienter med svårt nedsatt njurfunktion ($CL_{cr} < 30$ ml/min) eller njursjukdom i slutstadiet, som innefattar dialys, bör man överväga administrering av den förskrivna dosen Kineret varannan dag.

Neutropeni

Administrering av Kineret har satts i samband med neutropeni (antal neutrofila granulocyter $< 1,5 \times 10^9/l$) i placebokontrollerade studier av reumatoid artrit och fall av neutropeni har observerats hos patienter med covid-19, CAPS och Stills sjukdom. För mer information om neutropeni, se avsnitt 4.3 och 4.8.

Kineretbehandling bör inte påbörjas hos patienter med neutropeni (antal neutrofila granulocyter $< 1,5 \times 10^9/l$). Det rekommenderas att antalet neutrofiler bedöms innan behandling med Kineret påbörjas och sedan utförs varje månad under de första 6 behandlingsmånaderna och därefter varje kvartal. Hos patienter som blir neutropena (antal neutrofila granulocyter $< 1,5 \times 10^9/l$) bör antalet neutrofila granulocyter kontrolleras noggrant och behandlingen med Kineret avbrytas. Säkerhet och effekt av Kineret för patienter med neutropeni har inte utvärderats.

Pulmonella händelser

Vid användning efter godkännande för försäljning har fall av interstitiell lungsjukdom, pulmonell alveolär proteinos och pulmonell hypertoni rapporterats, framför allt hos pediatrika patienter med Stills sjukdom som behandlas med IL-6- och IL-1-hämmare, däribland Kineret. Patienter med trisomi 21 verkar överrepresenterade. I företagssponsrade kliniska studier av Stills sjukdom rapporterades inga sådana händelser. I en icke-interventionell långtidsstudie av säkerheten hos 306 pediatrika patienter med Stills sjukdom upplevde en patient en allvarlig pulmonell händelse, en ospecificerad interstitiell lungsjukdom. Ingen patient i studien hade pulmonell alveolär proteinos eller pulmonell hypertoni. Något orsakssamband mellan Kineret och pulmonella händelser har inte fastställts.

Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)

Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) har i sällsynta fall rapporterats hos patienter som behandlas med Kineret, framför allt hos patienter med systemisk juvenil idiopatisk artrit (SJIA). Patienter med DRESS kan behöva sjukhusvård eftersom tillståndet kan vara livshotande.

Om patienten uppvisar tecken och symtom på DRESS och en alternativ etiologi inte kan fastställas, bör Kineret sättas ut och annan behandling övervägas.

Immunsuppression

Effekten av behandling med Kineret på befintlig malignitet har inte studerats. Därför rekommenderas inte användning av Kineret hos patienter med befintlig malignitet.

Malignitet

Patienter med reumatoid artrit (RA) kan löpa större risk (i medeltal 2-3 gånger större) att utveckla lymfom. I kliniska studier hade visserligen patienter som behandlades med Kineret högre förekomst av lymfom än den förväntade förekomsten i befolkningen i allmänhet men denna högre förekomst överensstämde med de förekomster som rapporterats generellt för RA patienter.

I kliniska studier var förekomsten av malignitet densamma hos Kineret-behandlade patienter som hos placebo-behandlade patienter och skilde sig inte från befolkningen i allmänhet. Vidare ökade inte den totala förekomsten av malignitet under 3 års exponering för Kineret.

Vaccinationer

I en placebokontrollerad klinisk studie (n = 126) påvisades ingen skillnad i antikroppssvaret på antitetanusvaccin mellan den behandlingsgrupp som fick Kineret och den grupp som fick placebo när stelkramps- och difteritoxidvaccin gavs samtidigt med Kineret. Det finns inga data om effekten av vaccination med andra inaktiverade antigener eller covid-19-vacciner hos patienter som får Kineret.

Det finns inga data om varken effekten av levande vaccin eller om sekundär överföring av infektion genom levande vaccin hos patienter som får Kineret. Därför ska levande vacciner inte ges samtidigt med Kineret.

Äldre (≥ 65 år)

Totalt 752 patienter ≥ 65 år med reumatoid artrit, däribland 163 patienter ≥ 75 år och 173 patienter med covid-19 ≥ 65 år, studerades i kliniska studier. Inga generella skillnader beträffande säkerhet eller effekt observerades mellan dessa patienter och yngre patienter. Det finns begränsad erfarenhet av behandling av äldre patienter med CAPS, FMF och Stills sjukdom. Eftersom det finns en ökad förekomst av infektioner hos den äldre befolkningen i allmänhet, bör försiktighet iaktas vid behandling av äldre patienter.

Samtidig behandling med Kineret och TNF- α -antagonist

Samtidig behandling med Kineret och etanercept har visats ge en ökad risk för allvarliga infektioner och neutropeni jämfört med enbart etanercept hos patienter med reumatoid artrit. Denna behandlingskombination har inte visat någon ökad klinisk nytta.

Samtidig behandling med Kineret och etanercept eller andra TNF- α -antagonister rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Covid-19-patienter

Effekt av behandling med Kineret har inte fastställts hos patienter med covid-19 med suPAR < 6 ng/ml.

Behandling med Kineret ska inte sättas in hos patienter som behöver icke-invasiv eller invasiv mekanisk ventilation eller extrakorporeal membransyresättning (ECMO) eftersom effekt inte har fastställts för dessa patientpopulationer.

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos om 100 mg, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktioner mellan Kineret och andra läkemedel har inte undersökts i formella studier. I kliniska studier har man inte observerat några interaktioner mellan Kineret och andra läkemedel (inklusive icke-steroida antiinflammatoriska medel, glukokortikoider och sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel (DMARD)).

Samtidig behandling med Kineret och TNF- α -antagonist

I en klinisk studie med patienter med reumatoid artrit som fick bakgrundsbehandling med metotrexat observerades att patienter som behandlades med Kineret och etanercept fick en ökad förekomst av allvarliga infektioner (7 %) och neutropeni jämfört med patienter som fick enbart etanercept. Antalet var större än i tidigare studier där enbart Kineret användes. Samtidig behandling med Kineret och etanercept har inte visat någon ökad klinisk nytta.

Samtidig användning av Kineret och etanercept eller någon annan TNF- α -antagonist rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).

Cytokrom P450-substrat

Bildningen av CYP450-enzymen undertrycks av ökade nivåer av cytokiner (t.ex. IL-1) vid kronisk inflammation. Därför kan det förväntas att för en IL-1-receptorantagonist, som anakinra, kan bildningen av CYP450-enzymen normaliseras under behandling. Det skulle vara kliniskt relevant för CYP450-substrat med ett snävt terapeutiskt index (t.ex. warfarin och fenytoin). Vid start eller upphörande av behandling med Kineret hos patienter som tar dessa typer av läkemedel kan det vara relevant att överväga terapeutisk övervakning av effekten eller koncentrationen av dessa produkter och den individuella dosen av läkemedlet kan behöva justeras.

Se avsnitt 4.4 för information om vaccinationer.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns begränsad mängd data från användningen av anakinra i gravida kvinnor. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av anakinra under graviditet och för fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Amning

Det är okänt om anakinra/metaboliter utsöndras i bröstmjolk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Amning ska avbrytas under behandling med Kineret.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I alla placebokontrollerade studier med patienter med reumatoid artrit var den oftast rapporterade biverkningen med Kineret reaktioner vid injektionsstället som var lindriga till måttliga för majoriteten av patienterna. Den vanligaste orsaken till att Kineret-behandlade patienter med reumatoid artrit lämnar studier är reaktion vid injektionsstället. Förekomsten av allvarliga biverkningar hos försökspersoner med reumatoid artrit vid den rekommenderade dosen av Kineret (100 mg/dag) är jämförbar med placebo (7,1 % jämfört med 6,5 % i placebogruppen). Förekomsten av allvarlig infektion var högre hos patienter som behandlades med Kineret jämfört med patienter som fick placebo (1,8 % jämfört med 0,7 %). En minskning av neutrofila granulocyter förekom oftare hos patienter som fick Kineret jämfört med placebo.

Data gällande biverkningar för patienter med covid-19 baseras på en randomiserad placebokontrollerad studie med 405 Kineret-behandlade patienter med covid-19-pneumoni (SAVE-MORE-studien). Förekomsten av allvarliga biverkningar i den anakinra-behandlade gruppen var jämförbar med placebogruppen. Neutropeni, förhöjda leverfunktionsvärden, hudutslag och reaktion vid injektionsstället rapporterades oftare hos patienter som fick Kineret jämfört med de som fick placebo. Den övergripande säkerhetsprofilen för patienter med covid-19 som behandlades med Kineret är snarlik den för Kineret-behandlade patienter med RA.

Biverkningar för patienter med CAPS baseras på en öppen studie av 43 patienter med NOMID/CINCA som behandlades med Kineret i upp till 5 år med en total exponering för Kineret på 159,8 patientår. Under 5-årsstudien rapporterade 14 patienter (32,6 %) 24 allvarliga biverkningar. Elva allvarliga biverkningar hos 4 patienter (9,3 %) ansågs relaterade till Kineret. Ingen patient avslutade behandlingen med Kineret på grund av biverkningar.

Data gällande biverkningar för patienter med Stills sjukdom baseras på en delvis öppen och delvis blindad, placebokontrollerad studie av 15 patienter med SJIA som behandlades i upp till 1,5 år och en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie av 12 vuxna och pediatrika patienter med Stills sjukdom (6 Kineret och 6 placebo) som behandlades i 12 veckor och följdes upp i ytterligare 4 veckor. Stödande data har även hämtats från en icke-interventionell långtidsstudie av säkerheten hos 306 pediatrika patienter med Stills sjukdom, rapporter om biverkningar efter godkännande för försäljning och publicerade studier.

Data gällande biverkningar för patienter med FMF baseras på rapporter om biverkningar efter godkännande för försäljning och publicerade studier.

Det finns inga indikationer vare sig från dessa studier eller från rapporter om biverkningar efter godkännande för försäljning på att den totala säkerhetsprofilen för patienter med CAPS, FMF eller Stills sjukdom är annorlunda än den för patienter med RA, med undantag för att en högre frekvens av rapporterade hepatiska händelser har observerats efter godkännande för försäljning för patienter med Stills sjukdom. Tabellen med biverkningar nedan gäller därför behandling med Kineret för patienter med RA, CAPS, FMF och Stills sjukdom. Vid långtidsbehandling av RA, CAPS och Stills sjukdom förblir säkerhetsprofilen oförändrad över tid.

Tabell med biverkningar

Biverkningarna anges i enlighet med MedDRA-databasen om klassificering av organsystem och frekvenskategorier. Frekvenskategorierna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna med fallande allvarlighetsgrad.

| MedDRA organsystem | Frekvens | Biverkning |
|---|--|--|
| Infektioner och infestationer | Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$) | Allvarliga infektioner |
| Blodet och lymfsystemet | Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$) | Neutropeni Trombocytopeni |
| Immunsystemet | Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) | Allergiska reaktioner, inklusive anafylaktiska reaktioner, angioödem, urtikaria och prurit |
| Centrala och perifera nervsystemet | Mycket vanliga ($\geq 1/10$) | Huvudvärk |
| Lever och gallvägar | Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) | Förhöjning av leverenzym |
| | Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data) | Icke-infektiös hepatit |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället | Mycket vanliga ($\geq 1/10$) | Reaktion vid injektionsstället |
| Hud och subkutan vävnad | Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) | Hudutslag |
| Undersökningar | Mycket vanliga ($\geq 1/10$) | Förhöjt blodkolesterol |

Allvarliga infektioner

Förekomsten av allvarliga infektioner i de studier av reumatoid artrit som utförts vid den rekommenderade dosen (100 mg/dag) var 1,8 % för patienter som behandlats med Kineret och 0,7 % för placebobehandlade patienter. I observationer upp till 3 år var förekomsten av allvarliga infektioner stabil över tid. De observerade infektionerna bestod huvudsakligen av bakteriella händelser såsom cellulit, pneumoni och ben- och ledinfektioner. De flesta patienterna fortsatte med studieläkemedlet efter att infektionen hade avklingat.

I den kliniska studien av covid-19 var sekundära allvarliga infektioner vanliga, men observerades mindre frekvent hos patienter behandlade med Kineret jämfört med placebobehandlade patienter.

I en studie med 43 patienter med CAPS som följdes i upp till 5 år var frekvensen av allvarliga infektioner 0,1/år och de vanligaste var pneumoni och gastroenterit. Kineret avbröts tillfälligt för en patient men alla andra patienter fortsatte behandlingen med Kineret under infektionerna.

I en studie med 15 patienter med SJIA som följdes i upp till 1,5 år utvecklade en patient allvarlig hepatit i samband med en cytomegalovirusinfektion. I en studie med 11 patienter med Stills sjukdom (SJIA och AOSD) randomiserade till Kineret (6 patienter) eller placebo (5 patienter) som följdes upp i 16 veckor rapporterades inga allvarliga infektioner. I en icke-interventionell långtidsstudie av Kinerets säkerhet hos 306 pediatrika patienter med Stills sjukdom som följdes upp i mer än 9 år (genomsnittlig behandlingstid med Kineret var 17,0 [standardavvikelse 21,1] månader och mediantid för behandling var 8,9 månader) rapporterades allvarliga infektioner hos 13 patienter. Det finns inga indikationer från biverkningsrapportering och publicerade studier efter godkännande för försäljning på att infektioners typ och svårighetsgrad hos patienter med FMF skiljer sig från dem hos patienter med RA, CAPS eller Stills sjukdom.

I kliniska studier och vid användning efter godkännande för försäljning har sällsynta fall av opportunistiska infektioner observerats, såväl svampinfektioner som infektioner orsakade av mykobakteriella, bakteriella och virala patogener. Infektioner har observerats i samtliga organsystem och har rapporterats hos patienter som fått enbart Kineret eller Kineret i kombination med immunsupprimerande medel.

Neutropeni

I placebokontrollerade studier av reumatoid artrit med Kineret var behandlingen förenad med små minskningar av medelvärdet för det totala antalet vita blodkroppar och absoluta antalet neutrofila granulocyter. Neutropeni (antal neutrofila granulocyter $< 1,5 \times 10^9/l$) rapporterades hos 2,4 % av patienterna som fick Kineret jämfört med 0,4 % av patienterna som fick placebo. Ingen av dessa patienter fick allvarliga infektioner som förknippades med neutropeni.

I den kliniska covid-19-studien rapporterades neutropenihändelser hos 3,0 % av de Kineret-behandlade patienterna och hos 0,5 % av patienterna som fick placebo. Alla neutropenibiverkningar var av lindrig till måttlig svårighetsgrad.

I en studie med 43 patienter med CAPS som följdes i upp till 5 år rapporterades neutropeni hos 2 patienter. Båda episoderna av neutropeni upphörde med tiden med fortsatt behandling med Kineret.

I en studie med 15 patienter med SJIA som följdes i upp till 1,5 år rapporterades en händelse med övergående neutropeni. I en studie med 11 patienter med Stills sjukdom (SJIA och AOSD) randomiserade till Kineret (6 patienter) eller placebo (5 patienter) som följdes upp i 16 veckor rapporterades ingen neutropeni. I en icke-interventionell långtidsstudie av säkerheten hos 306 pediatrika patienter med Stills sjukdom som följdes upp i mer än 9 år (genomsnittlig behandlingstid med Kineret var 17,0 [standardavvikelse 21,1] månader och mediantid för behandling var 8,9 månader) rapporterades 5 händelser av neutropeni, inklusive 1 händelse av febril neutropeni.

Trombocytopeni

I kliniska studier på patienter med RA har trombocytopeni rapporterats hos 1,9 % av de behandlade patienterna jämfört med 0,3 % av gruppen som fick placebo. Trombocytopenierna har varit lindriga, dvs. antalet vita blodplättar har varit $> 75 \times 10^9/l$. Lindrig trombocytopeni har även iakttagits hos CAPS-patienter.

Under användningen av Kineret efter lanseringen, har trombocytopeni rapporterats, inklusive enstaka fall av svår trombocytopeni (dvs. antalet blodplättar $< 10 \times 10^9/l$).

Allergiska reaktioner

Allergiska reaktioner, inklusive anafylaktiska reaktioner, angioödem, urtikaria, hudutslag och prurit har rapporterats i mindre vanliga fall. Majoriteten av dessa reaktioner var makulopapulösa eller urtikariella utslag.

I en studie med 43 patienter med CAPS som följdes i upp till 5 år var ingen allergisk händelse allvarlig och ingen händelse krävde avbrytande av behandling med Kineret.

I en studie med 15 patienter med SJIA som följdes i upp till 1,5 år var ingen allergisk händelse allvarlig och ingen händelse krävde avbrytande av behandling med Kineret. I en studie med 11 patienter med Stills sjukdom (SJIA och AOSD) randomiserade till Kineret (6 patienter) eller placebo (5 patienter) som följdes upp i 16 veckor rapporterades inga allergiska reaktioner.

I en studie med 12 patienter med FMF som behandlades i 4 månader med Kineret i en publicerad randomiserad, kontrollerad studie rapporterades ingen allergisk händelse som allvarlig och ingen händelse krävde avbrytande av behandling med Kineret.

I den kliniska studien av covid-19 konstaterades inga allergiska reaktioner vara relaterade till Kineret.

Immunogenicitet

I kliniska studier av reumatoid artrit var upp till 3 % av de vuxna patienterna vid minst ett test under studien seropositiva för neutraliserande antikroppar mot anakinra. Förekomsten av dessa antikroppar var vanligen övergående och var inte förenad med några kliniska biverkningar eller minskad verkan. I en klinisk studie var dessutom 6 % av 86 pediatrika patienter med JIA, varav ingen av de 15 patienterna med subtypen SJIA, vid minst ett test under studien seropositiva för neutraliserande anti-anakinraantikroppar. I en klinisk studie med 6 patienter randomiserade till anakinra i 12 veckor

för Stills sjukdom (SJIA och AOSD) utvecklade alla patienter anti-läkemedelsantikroppar men ingen patient testades seropositiv för neutraliserande anti-anakinraantikroppar.

Majoriteten av patienter med CAPS i studien 03-AR-0298 utvecklade anti-läkemedelsantikroppar med anakinra. Detta förknippades inte med några kliniskt signifikanta effekter på farmakokinetik, effekt eller säkerhet.

Hepatiska händelser

I kliniska studier har övergående förhöjningar av leverenzymerna observerats. Dessa förhöjningar har inte förknippats med tecken eller symtom på hepatocellulär skada, utom i ett fall där en patient med SJIA utvecklade allvarlig hepatit i samband med en cytomegalovirusinfektion.

Vid användning efter godkännande för försäljning har enstaka rapporter mottagits om fall av icke-infektiös hepatit. Hepatiska händelser vid användning efter godkännande för försäljning har huvudsakligen rapporterats hos patienter som behandlats för Stills sjukdom och hos patienter med predisponerande faktorer, t.ex. en anamnes med förhöjningar av transaminas, före start av behandling med Kineret.

Reaktioner vid injektionsstället

Reaktioner vid injektionsstället uppkommer vanligen inom de första 2 behandlingsveckorna och försvinner inom 4-6 veckor. Uppkomst av reaktioner vid injektionsstället hos patienter som tidigare inte hade upplevt någon reaktion vid injektionsstället var mindre vanliga efter den första behandlingsmånaden.

För patienter med reumatoid artrit var reaktioner vid injektionsstället den vanligaste och mest genomgående rapporterade behandlingsrelaterade biverkningen förenad med Kineret. Majoriteten (95 %) av reaktionerna vid injektionsstället rapporterades som lindriga till måttliga. Dessa karakteriserades normalt av 1 eller fler av följande symtom: hudrodnad, blåmärke, inflammation och smärta. Vid en dos på 100 mg/dag utvecklade 71 % av patienterna en reaktion vid injektionsstället jämfört med 28 % av patienterna som behandlades med placebo.

I en studie med 43 patienter med CAPS som följdes i upp till 5 år avbröt ingen patient permanent eller tillfälligt behandlingen med Kineret på grund av reaktioner vid injektionsstället.

I en studie med 15 patienter med SJIA som följdes i upp till 1,5 år var de vanligaste och mest genomgående rapporterade behandlingsrelaterade biverkningarna som kunde associeras med Kineret reaktioner vid injektionsstället. En av de 15 patienterna avbröt behandlingen på grund av reaktioner vid injektionsstället. I en placebokontrollerad studie med 11 patienter med Stills sjukdom (SJIA och AOSD) randomiserade till Kineret (6 patienter) eller placebo (5 patienter) i 12 veckor uppkom reaktioner vid injektionsstället i båda behandlingsgrupperna, samtliga av lindrig svårighetsgrad. Ingen patient avbröt behandlingen på grund av reaktioner vid injektionsstället. I en icke-interventionell långtidsstudie av säkerhet hos 306 pediatrika patienter med Stills sjukdom som följdes upp i mer än 9 år (genomsnittlig behandlingstid med Kineret var 17,0 [standardavvikelse 21,1] månader och mediantid för behandling var 8,9 månader) uppkom reaktioner vid injektionsstället av måttlig till allvarlig svårighetsgrad med en incidens på 1,6 per 100 patientår.

För patienter med FMF är typerna och frekvenserna av reaktioner vid injektionsstället liknande de som visas vid RA och SJIA. Behandlingsavbrott på grund av reaktioner vid injektionsstället har även uppkommit hos patienter med FMF.

Hos patienter med covid-19 som behandlades med Kineret rapporterades reaktioner vid injektionsstället med en låg frekvens.

Förhöjt blodkolesterol

I kliniska studier på RA-patienter noterades hos 775 patienter som dagligen behandlades med Kineret-doser på 30 mg, 75 mg, 150 mg, 1 mg/kg eller 2 mg/kg en ökning på 2,4 % till 5,3 % i totala kolesterolnivåer 2 veckor efter starten med Kineret-behandlingen, utan något dosresponsförhållande. Ett liknande mönster sågs efter 24 veckors behandling med Kineret. Placebobehandling (n = 213) resulterade i en minskning på ungefär 2,2 % i totala kolesterolnivåer vecka 2 och 2,3 % vecka 24. Inga uppgifter finns tillgängliga för LDL- eller HDL-kolesterol.

Pediatrik population

Kineret har studerats hos 36 patienter med CAPS, 21 patienter med SJIA och 71 patienter med andra former av JIA i åldern 8 månader till < 18 år i upp till 5 år. Med undantag för infektioner och relaterade symtom som rapporterades oftare hos patienter < 2 år var säkerhetsprofilen liknande för alla pediatrika åldersgrupper. Dessutom har 306 pediatrika patienter med Stills sjukdom följts upp i mer än 9 år i en icke-interventionell långtidsstudie av säkerheten. Säkerhetsprofilen för pediatrika patienter liknade den för vuxna populationer och inga kliniskt relevanta nya biverkningar uppvisades.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Inga dosbegränsande toxiciteter observerades i kliniska studier. I sepsisstudier erhöll 1 015 patienter Kineret i doser upp till 2 mg/kg/timme intravenöst (~35 gånger den rekommenderade dosen vid reumatoid artrit) under en 72 timmars behandlingsperiod. Profilen av biverkningar i dessa studier visade generellt ingen skillnad mot den i reumatoid artrit-studier.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunsuppressiva medel, interleukinhämmare, ATC-kod: L04AC03

Verkningsmekanism

Anakinra neutraliserar den biologiska aktiviteten för interleukin-1 α (IL-1 α) och interleukin-1 β (IL-1 β) genom att kompetitivt hämma deras bindning till interleukin-1-receptorer av typ I (IL-1RI). Interleukin-1 (IL-1) är en essentiell proinflammatorisk cytokin som medierar många cellulära responser, inklusive de som har betydelse vid synovialinflammation.

Farmakodynamisk effekt

Patienter med reumatoid artrit har IL-1 i plasma och synovialvätska och ett samband mellan IL-1-halten i plasma och sjukdomens aktivitet finns beskrivet. Anakinra hämmar de reaktioner som IL-1 givit upphov till *in vitro*, inklusive induktionen av synovialcellernas, fibroblasternas och kondrocyternas produktion av kväveoxid och prostaglandin E₂ och/eller kollagenas.

Hos patienter med covid-19 är progression från nedre luftvägsinfektion (LRTI) till svår andningssvikt (SRF) beroende av tidig frisättning av IL-1 α från virusinfekterade lungepitelceller, vilket i sin tur stimulerar ytterligare produktion av cytokiner inklusive IL-1 β från alveolära makrofager.

Spontana mutationer i CIAS1/NLRP3-genen har identifierats i en majoritet av patienterna med CAPS. CIAS1/NLRP3 kodar för kryopyrin, en komponent av inflammasomen. Aktiverad inflammasom resulterar i proteolytisk mognad och utsöndring av IL-1 β som har ett brett spektrum av effekter, inklusive systemisk inflammation. Obehandlade CAPS-patienter karakteriseras genom förhöjda nivåer av CRP, SAA och IL-6 jämfört med normala serumnivåer. Administrering av Kineret resulterar i en

minskning av akutfasreaktanter och en minskning av IL-6-uttrycksnivån har observerats. Minskade nivåer av akutfasprotein noteras inom de första behandlingsveckorna.

Hos patienter med FMF leder mutation av MEFV-genen som kodar för pyrin till felfunktion och överproduktion av interleukin-1 β (IL-1 β) i FMF-inflammasomen. Obehandlad FMF karakteriseras av förhöjda nivåer av CRP och SAA. Administrering av Kineret resulterar i en minskning av akutfasreaktanter (t.ex. CRP och SAA).

Stills sjukdom karakteriseras, förutom av olika grader av ledinflammation, av systemiska inflammatoriska manifestationer som plötsligt stigande feber, hudutslag, hepatosplenomegali, serosit och en ökning av akutfasreaktanter till följd av IL-1-aktivitet. På systemisk nivå är IL-1 känt för att ge upphov till det hypotalamiska febersvaret och främja hyperalgesi. Betydelsen av IL-1 i patogenesen vid Stills sjukdom har påvisats genom *ex vivo*- och genuttrycksstudier.

Klinisk effekt och säkerhet vid reumatoid artrit

Säkerheten och effekten av anakinra i kombination med metotrexat har påvisats hos 1 790 patienter med reumatoid artrit ≥ 18 år med varierande svårighetsgrad av sjukdom.

Ett kliniskt svar på anakinra erhöles vanligen inom 2 veckor efter behandlingsstart och detta svar bibehölls vid fortsatt administrering av anakinra. Maximalt kliniskt svar sågs vanligtvis inom 12 veckor efter behandlingsstart.

Kombinerad behandling med anakinra och metotrexat uppvisar en statistiskt och kliniskt signifikant minskning i svårighetsgraden av symtom vid RA hos patienter som har haft ett otillräckligt svar på behandling med enbart metotrexat (38 % jämfört med 22 % svarade på behandlingen enligt ACR₂₀ kriterier). Signifikanta förbättringar kan ses beträffande smärta, antalet ömma leder, fysisk funktionsförmåga (HAQ-skattning), akutfasreaktanter samt patientens och läkarens allmänna bedömning.

Röntgenundersökningar har utförts i en klinisk studie med anakinra. Dessa visar ingen skadlig effekt på ledbrosket.

Klinisk effekt och säkerhet vid covid-19

Säkerhet och effekt av Kineret för patienter med covid-19-pneumoni i åldern ≥ 18 år med risk för att utveckla svår andningssvikt utvärderades i en randomiserad, dubbelblind placebokontrollerad studie. Patientpopulationen som rekryterats till SAVE-MORE-studien var sjukhusinlagda patienter bekräftade med covid-19-pneumoni (nedre luftvägsinfektion [LRTI] bekräftad med lungröntgen eller CT och som ansågs löpa risk för att utveckla svår andningssvikt (SRF), definierad som en förhöjning av suPAR (≥ 6 ng/ml). Patienter hade suPAR-nivåer ≥ 6 ng/ml mätt med kittet suPARnostic Quick Triage. Dessa patienter hade ännu inte progredierat till SRF (dvs. exklusionskriterierna var: förhållandet pO₂/FiO₂ mindre än 150 mmHg eller behov av mekanisk ventilatorbehandling, NIV eller ECMO). Majoriteten av patienter fick syrgasbehandling med låg- eller högflöde vid screening (81,6 %). Till studien rekryterades 606 patienter och effektanalys genomfördes i intention-to-treat (ITT)-populationen bestående av 594 patienter varav 189 patienter randomiserades till gruppen som fick placebo + standardvård (SoC) och 405 patienter till gruppen som fick anakinra + standardvård. Majoriteten av patienterna (91,4 %) hade svår covid-19-pneumoni och 8,6 % av patienterna hade måttlig covid-19-pneumoni i början av behandlingen. 85,9 % av patienterna fick dexametason. Genomsnittlig (SD) behandlingstid med Kineret var 8,4 (2,1) dagar. Det primära effektmåttet i studien var WHO:s jämförande 11-gradiga gradiga skala för klinisk progression (CPS) mellan de två behandlingsgrupperna dag 28. Den 11-gradiga WHO-CPS-skalan ger ett mått på sjukdomens svårighetsgrad över ett intervall från 0 (inte infekterad), 1-3 (lindrig sjukdom), 4-5 (sjukhusinlagd - måttlig sjukdom), 6-9 (sjukhusinlagd - svår sjukdom med ökande grad av icke-invasiv ventilation, mekanisk ventilation och ECMO) till 10 (död). Av de patienter som randomiserats i SAVE-MORE-studien hade 8,6 % en WHO-CPS vid baseline på 4, 84,7 % hade en WHO-CPS vid baseline på 5 och 6,7 % hade en WHO-CPS vid baseline på 6.

Hos patienter som behandlats med Kineret i upp till 10 dagar sågs en signifikant förbättring i klinisk status enligt WHO-CPS vid dag 28 jämfört med placebo (OR: 0,36 [95 % KI 0,26 till 0,50] $P < 0,001$). Förbättring av patientens kliniska status sågs dag 14. Behandlingsfördelen med Kineret stöds av det ökade antalet helt tillfriskande patienter och det minskade antalet patienter som progredierade till svår andningssvikt eller död jämfört med placebo. Inga nya säkerhetssignaler eller säkerhetsproblem observerades från användning av Kineret vid behandling av covid-19.

Klinisk effekt och säkerhet vid CAPS

Säkerheten och effekten av Kineret har uppvisats hos patienter med CAPS med varierande svårighetsgrad av sjukdom. I en klinisk studie med 43 vuxna och pediatrika patienter (36 patienter var från 8 månader till < 18 år) med svår CAPS (NOMID/CINCA och MWS) sågs ett kliniskt svar på anakinra inom 10 dagar efter behandlingsstart och det bibehölls i upp till 5 år med fortsatt behandling med Kineret.

Behandling med Kineret minskar signifikant manifestationerna av CAPS, inklusive en minskning av vanliga symtom som feber, ledsmärta, huvudvärk, trötthet och ögonrodnad. En snabb och bibehållen minskning av nivåerna av inflammatoriska biomarkörer, serumamyloid A (SAA), C-reaktivt protein (CRP) och sänka (ESR), och en normalisering av inflammatoriska hematologiska förändringar uppvisas. Vid den svåra formen av CAPS förbättrar långvarig behandling de systemiska inflammatoriska organmanifestationerna i ögon, inneröra och centrala nervsystemet. Hörsel och synskärpa försämrades inte vidare med anakinrabehandling.

Analys av behandlingsrelaterade biverkningar klassificerade genom förekomst av CIAS1-mutation visade att det inte fanns några större skillnader mellan CIAS1- och icke-CIAS1-grupperna gällande de totala rapporteringsfrekvenserna för biverkningar, 7,4 respektive 9,2. Liknande frekvenser erhöles för grupperna på organklassificeringsnivån, förutom för ögonsjukdomar med 55 biverkningar (frekvens 0,5) varav 35 var okulär hyperemi (som även kan vara symtom på CAPS) i CIAS1-gruppen och 4 biverkningar i icke-CIAS1-gruppen (frekvens 0,1).

Klinisk effekt och säkerhet vid FMF

Säkerheten och effekten av Kineret vid behandling av patienter med kolkicinresistent FMF har påvisats i en randomiserad, dubbelblind och placebokontrollerad publicerad studie med en behandlingsperiod på 4 månader. Primära effektresultat var antalet attacker per månad och antalet patienter med i genomsnitt < 1 attack per månad. 25 patienter med kolkicinresistent FMF rekryterades varav 12 randomiserades till Kineret och 13 till placebo. Det genomsnittliga antalet attacker per patient per månad var signifikant lägre hos de som fick Kineret (1,7) jämfört med placebo (3,5). Antalet patienter med < 1 attack per månad var signifikant högre i Kineret-gruppen; 6 patienter, jämfört med ingen patient i placebogruppen.

Ytterligare publicerade data för patienter med FMF, intoleranta mot kolkicin eller med kolkicinresistent FMF, visar att den kliniska effekten av Kineret är tydlig för de båda kliniska symtomen på attacker samt för minskade nivåer av inflammatoriska markörer såsom CRP och SAA. I de publicerade studierna var säkerhetsprofilen för anakinra hos patienter med FMF i allmänhet liknande den för andra indikationer.

Klinisk effekt och säkerhet vid Stills sjukdom

Effekt och säkerhet för Kineret vid behandling av Stills sjukdom (SJIA och AOSD) utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie med 11 patienter (i åldern 1 till 51 år) som behandlades i 12 veckor, varav 6 patienter fick Kineret. Kineret var effektivt vid behandling av Stills sjukdom då det var överlägset placebo vad gäller det primära effektmåttet ACR30-svar med frånvaro av feber vecka 2 (p -värde = 0,0022). Den påvisade effekten av Kineret i form av ACR30-, ACR50-, ACR70- och ACR90-svar vecka 2 kvarstod under den 12 veckor långa behandlingsperioden. Inga relevanta, oväntade säkerhetsfynd observerades i studien och resultaten var i linje med Kinerets kända säkerhetsprofil.

Säkerheten och effekten har påvisats i en publicerad randomiserad kontrollerad studie av 24 patienter med SJIA som behandlades med Kineret i upp till 1 år. Efter en månadslång blindad fas konstaterades att 8 av 12 patienter i den grupp som fick behandling med Kineret, jämfört med 1 av 12 patienter i placebogruppen, hade uppnått en s.k. modifierad ACR Pedi 30-respons. Vid samma tidpunkt hade 7 av 12 patienter i Kineret-gruppen uppnått en ACR Pedi 50-respons och 5 av 12 en ACR Pedi 70-respons jämfört med ingen i placebogruppen. 16 patienter fullföljde den följande öppna fasen och bland 7 svarande vid månad 12 hade 6 avslutat behandling med glukokortikoider och 5 av dem hade en inaktiv sjukdom.

I en publicerad prospektiv, okontrollerad kohortobservationsstudie av 20 patienter med nydebuterad SJIA användes Kineret som inledande terapi efter konstaterat uteblivet svar på NSAID men före insättande av DMARD, systemiska glukokortikoider eller andra biologiska läkemedel. Behandling med Kineret resulterade i en normalisering av kroppstemperatur hos 18 av 20 patienter. Vid uppföljning efter 1 år hade 18 av 20 patienter uppnått åtminstone en anpassad ACR Pedi 70-respons, medan 17 av 20 patienter hade uppnått ett resultat med såväl en anpassad ACR Pedi 90-respons som en inaktiv sjukdom.

En icke-interventionell säkerhetsstudie med 306 pediatrika patienter med Stills sjukdom bekräftade Kinerets långsiktiga säkerhetsprofil utan några nya säkerhetsfynd. Ungefär hälften (46,1 %) av patienterna behandlades kontinuerligt med Kineret i minst 1 år och 28,1 % i minst 2 år. Biverkningarnas mönster och frekvens var i linje med Kinerets kända säkerhetsprofil. Generellt var frekvensen av biverkningar högst under de första 6 behandlingsmånaderna och avsevärt lägre under senare tidsperioder. Inga dödsfall inträffade under behandlingen med Kineret. Få patienter avbröt behandlingen på grund av biverkningar. Huvudskälet för att avbryta behandlingen med Kineret var utebliven effekt men det näst vanligaste skälet var remission av sjukdomen. Långtidsbehandling med Kineret hos SJIA-patienter tolererades väl, utan någon generell ökning av incidensen av biverkningar, inklusive makrofagaktiveringssyndrom (MAS), över tid.

Säkerheten och effekten av Kineret jämfört med DMARD har fastställts i en publicerad 24 veckor lång randomiserad, öppen multicenterstudie av 22 patienter med glukokortikoidberoende refraktär vuxendebuterande Stills sjukdom (AOSD). Vid vecka 24 befann sig 6 av 12 patienter som fick Kineret i remission jämfört med 2 av 10 patienter som fick DMARD. Under en öppen förlängningsfas var byte eller tillägg av jämförelseläkemedlet möjligt om ingen förbättring ägt rum inom 24 veckor. 17 patienter fullföljde den öppna förlängningsfasen (vecka 52). Vid denna tidpunkt befann sig 7 av 14 patienter som fick Kineret och 2 av 3 patienter som fick DMARD i remission.

Ytterligare publicerade data gällande Stills sjukdom tyder på att Kineret leder till ett snabbt upphörande av systemiska manifestationer som feber, hudutslag och ökning av akutfasreaktanter. Glukokortikoiddoser kan i många fall reduceras efter att behandling med Kineret har påbörjats.

Pediatrik population

Totalt sett är effekten och säkerhetsprofilen för Kineret jämförbar hos vuxna och pediatrika patienter med CAPS eller Stills sjukdom.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Kineret för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för CAPS och RA (JIA) (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

Säkerhet för pediatrika RA (JIA)-patienter

Kineret studerades i en randomiserad och blindad multicenterstudie med 86 patienter med polyartikulär JIA (åldrar 2-17 år) som fick en subkutan daglig dos på 1 mg/kg och upp till en maximal dos på 100 mg. De 50 patienterna som uppnådde ett kliniskt svar efter en 12 veckor lång öppen inkörningsperiod randomiserades till Kineret (25 patienter) eller placebo (25 patienter) som administrerades dagligen under ytterligare 16 veckor. En undergrupp av dessa patienter fortsatte öppen behandling med Kineret under upp till 1 år i en förlängningsstudie. En biverkningsprofil liknande den för vuxna patienter med reumatoid artrit observerades i dessa studier. Dessa studiedata är inte

tillräckliga för att påvisa effekt och därför rekommenderas inte Kineret för pediatrik användning vid JIA.

Immunogenicitet

Se avsnitt 4.8.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Den absoluta biotillgängligheten för anakinra efter en 70 mg subkutan bolusinjektion till friska försökspersoner (n = 11) är 95 %. Efter en subkutan injektion är absorptionsprocessen den hastighetsbegränsande faktorn för elimineringen av anakinra från plasma. Hos försökspersoner med reumatoid artrit uppnåddes maximal plasmakoncentration av anakinra 3 till 7 timmar efter subkutan administrering av anakinra vid kliniskt relevanta doser (1 till 2 mg/kg; n = 18). Plasmakoncentrationen minskade utan märkbar distributionsfas och halveringstiden i elimineringsfasen var mellan 4 och 6 timmar. Hos patienter med reumatoid artrit iaktogs ingen oväntad ackumulering av anakinra efter dagliga subkutana doser i upp till 24 veckor. Genomsnittliga (SD) uppskattningar av clearance (CL/F) och distributionsvolym (V_d/F) genom populationsanalys av data från två PK-studier med 35 patienter med reumatoid artrit var 105(27) ml/min respektive 18,5(11) liter. Data från människa och djurdata påvisade att elimineringen av anakinra sker huvudsakligen via njurarna. Clearance av anakinra hos patienter med reumatoid artrit ökade med ökad kreatininclearance.

Inverkan av demografiska olikheter på farmakokinetiken för anakinra studerades med hjälp av farmakokinetisk analys av populationen omfattande 341 patienter som fick dagliga subkutana injektioner av anakinra vid doser på 30, 75 och 150 mg i upp till 24 veckor. Den uppskattade clearance för anakinra ökade med ökad kreatininclearance och kroppsvikt. Den farmakokinetiska analysen av populationen visade att medelvärdet för plasmaclearance efter subkutan bolusadministrering var ungefär 14 % högre för män än för kvinnor och ungefär 10 % högre för försökspersoner < 65 år jämfört med försökspersoner ≥ 65 år. Efter justering av kreatininclearance och kroppsvikt var kön och ålder inga signifikanta faktorer för medelvärdet för plasmaclearance. Ingen dosjustering krävs baserad på ålder eller kön.

I allmänhet liknar farmakokinetiken för patienter med CAPS den för patienter med reumatoid artrit. Hos patienter med CAPS har approximerad doslinjäritet med en svag tendens för en högre än proportionell ökning noterats. Farmakokinetiska data för barn < 4 år saknas men klinisk erfarenhet finns från 8 månaders ålder och vid start av den rekommenderade dagliga dosen på 1-2 mg/kg har inga säkerhetsproblem identifierats. Farmakokinetiska data finns inte för äldre patienter med CAPS. Distribution in i cerebrospinalvätskan har påvisats.

Medianvärdet för den dosnormaliserade koncentrationen av anakinra vid steady state hos patienter med SJIA (i åldern 3 till 17 år) över 28 veckor var jämförbart med det som observerats hos patienter med RA.

Nedsatt leverfunktion

En studie med 12 patienter med leverdysfunktion (Child-Pugh klass B) som fick en enstaka intravenös dos på 1 mg/kg har utförts. Farmakokinetiska parametrar var inte avsevärt annorlunda än för friska försökspersoner, förutom en minskning av clearance på cirka 30 % i jämförelse med data från en studie med friska försökspersoner. En motsvarande minskning av kreatininclearance påvisades i populationen med leversvikt. Därför förklaras minskningen av clearance troligtvis av en försämrad njurfunktion för denna population. Dessa data stödjer att ingen dosjustering krävs för patienter med leverdysfunktion av Child-Pugh klass B. Se avsnitt 4.2.

Nedsatt njurfunktion

Genomsnittlig plasmaclearance av Kineret hos patienter med lindrigt (kreatininclearance 50-80 ml/min) och måttligt (kreatininclearance 30-49 ml/min) nedsatt njurfunktion minskade med 16 % respektive 50 %. Vid svårt nedsatt njurfunktion och slutstadium av njursjukdom (kreatininclearance < 30 ml/min) minskade genomsnittlig plasmaclearance med 70 % respektive 75 %. Mindre än 2,5 % av den administrerade dosen av Kineret eliminerades genom hemodialys eller

kontinuerlig ambulatorisk peritoneal dialys. Dessa data stödjer att ingen dosjustering krävs för patienter med lindrigt nedsatt njurfunktion (CL_{cr} 50 till 80 ml/minut). Se avsnitt 4.2.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Hos råttor som fick anakinra i doser upp till 100 ggr dosen för människa (2 mg/kg/dag) observerades inga effekter på fertiliteten, den tidiga utvecklingen, embryots/fostrets utveckling eller den peri- och postnatala utvecklingen. Hos kanin som fick 100 ggr dosen för människa observerades inga effekter på embryots eller fostrets utveckling.

I en standarduppsättning av test som utarbetats för identifiering av risker vad avser DNA framkallade anakinra inga genmutationer för varken bakterie- eller däggdjursceller. Anakinra ökade inte förekomsten av kromosomrubbingar eller mikrokärnor i benmärgens celler för möss. Långtidsstudier har inte utförts för att bedöma den karcinogena potentialen för anakinra. Data från möss som överuttrycker IL-1ra och IL-1ra-mutanta knock-out-möss tyder inte på någon ökad risk för tumörutveckling.

En formell toxikologisk och toxikokinetisk interaktionsstudie på råttor visade inga tecken på att Kineret ändrar metotrexats toxikologiska eller farmakokinetiska profil.

Unga råttor som behandlades med doser på upp till 100 gånger dosen för människa från dag 7 efter födseln fram till adolescensen uppvisade inga tecken på biverkningar av behandlingen.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Citronsyra, vattenfri
Natriumklorid
Dinatriumedetatdihydrat
Polysorbat 80
Natriumhydroxid
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C).
Får ej frysas.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Vid ambulatoriskt bruk kan Kineret förvaras vid rumstemperatur i upp till 25 °C i högst 72 timmar. Efter att Kineret har tagits ut från kylskåpet måste det användas inom 72 timmar eller kastas. Efter förvaring vid rumstemperatur ska Kineret inte läggas tillbaka i kylskåpet.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

0,67 ml injektionsvätska, lösning i en graderad förfylld spruta (typ I-glas) med en kolvpropp (bromobutylgummi) och en 29 gauge-nål. Den förfyllda sprutan har ett yttre styvt plastnålhölje som är fäst på ett inre nålskydd.

Förpackningsstorlekar på 1, 7 eller 28 (multipelförpackning innehållande 4 förpackningar med 7 förfyllda sprutor) förfyllda sprutor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Kineret är en steril lösning. Endast för engångsbruk.

Får ej skakas. Låt den förfyllda sprutan uppnå rumstemperatur före injektion.

Före administrering okulärbesiktigas lösningen med avseende på partiklar och missfärgning. Endast klara och färglösa till vita lösningar som kan innehålla en del produktrelaterade halvgenomskinliga till vita amorfa partiklar ska injiceras.

Förekomst av dessa partiklar påverkar inte produktens kvalitet.

Den förfyllda sprutan är endast avsedd för engångsbruk. Kassera eventuellt oanvänt läkemedel. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 8 mars 2002
Datum för den senaste förnyelsen: 20 mars 2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

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

Pfizer Health AB
Mariefredsvägen 37
SE-645 41 Strängnäs
Sverige

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Före lansering av den nya indikationen Stills sjukdom för Kineret i varje medlemsstat måste innehavaren av godkännandet för försäljning komma överens om utbildningsprogrammets innehåll och format, inklusive kommunikationsmedier, distributionssätt och andra aspekter av programmet, med den nationella kompetenta myndigheten.

Programmets huvudsakliga mål är att ge information om administreringsätt och risken för allvarliga infektioner.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska säkerställa i varje medlemsstat där Kineret marknadsförs att all hälso- och sjukvårdspersonal och alla patienter/vårdgivare som förväntas förskriva eller använda Kineret har åtkomst till/får tillgång till följande utbildningspaket:

- utbildningsmaterial för läkare
- informationspaket för patienter och vårdgivare.

Utbildningsmaterialet för läkare ska omfatta:

- produktresumén
- vägledning för hälso- och sjukvårdspersonal.

Vägledningen för hälso- och sjukvårdspersonal ska omfatta följande huvudelement:

- betydelsen av att förklara användningen av sprutan och korrekt injektionsteknik för patienter och/eller vårdgivare
- information om att det inte rekommenderas att påbörja behandling med Kineret hos patienter med en pågående infektion
- betydelsen av att tillhandahålla utbildningsmaterialet för patienter och/eller vårdgivare.

Informationspaketet för patienter och vårdgivare ska omfatta:

- bipacksedeln
- vägledning för patient och vårdgivare
- påminnelsekort för patient.

Vägledningen för patient och vårdgivare ska omfatta följande huvudelement:

- bruksanvisning för sprutan
- anvisningar om korrekta injektionsförfaranden och kassering av använda sprutor
- information om hur man hanterar reaktioner vid injektionsstället.

Påminnelsekortet för patient ska omfatta följande huvudmeddelanden:

- patientidentifikation
- kontaktuppgifter till läkare
- den förskrivna dosen av Kineret
- en beskrivning av tecken på allvarliga infektioner.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG TILL FÖRFYLLED SPRUTA (INNEHÅLLER "BLUE BOX")

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Kineret 100 mg/0,67 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
Anakinra

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje 0,67 ml graderad förfylld spruta innehåller 100 mg anakinra.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: vattenfri citronsyra, natriumklorid, dinatriumedetatdihydrat, polysorbat 80, natriumhydroxid, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
1 GRADERAD förfylld spruta
7 GRADERADE förfyllda sprutor
Multipelförpackning: 28 (4 x 7) GRADERADE förfyllda sprutor

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För engångsbruk.
Subkutan användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Kineret 100 mg 0,67 ml

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

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

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG OM 7 FÖRFYLLEDA SPRUTOR SOM INTERMEDIÄR FÖRPACKNING (UTAN "BLUE BOX")

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Kineret 100 mg/0,67 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
Anakinra

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje 0,67 ml graderad förfylld spruta innehåller 100 mg anakinra.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: vattenfri citronsyra, natriumklorid, dinatriumedetatdihydrat, polysorbat 80, natriumhydroxid, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
7 GRADERADE förfyllda sprutor
Denna kartong med 7 förfyllda sprutor är en del av en 28-multipelförpackning.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För engångsbruk.
Subkutan användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/02/203/007

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Kineret 100 mg 0,67 ml

17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

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

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
FÖRFYLLED SPRUTA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Kineret 100 mg/0,67 ml injektionsvätska
Anakinra

s.c.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

0,67 ml

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Kineret 100 mg/0,67 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta anakinra

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande

1. Vad Kineret är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Kineret
3. Hur du använder Kineret
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Kineret ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Kineret är och vad det används för

Kineret innehåller den aktiva substansen anakinra som är en typ av cytokin (ett immunsuppressivt medel) som används för att behandla:

- reumatoid artrit (RA)
- covid-19 hos patienter som har lunginflammation, behöver extra syrgas och som löper risk för andningssvikt
- periodiska febersyndrom:
 - kryopyrinassocierade periodiska syndrom (CAPS)
 - o systemisk multiinflammatorisk sjukdom som bryter ut under spädbarnsperioden; neonatal debut (NOMID), även kallad kroniskt infantilt neurologiskt hud- och ledsyndrom (CINCA)
 - o Muckle-Wells syndrom (MWS)
 - o familjärt autoinflammatoriskt köldsyndrom (FCAS)
 - familjär medelhavsfeber (FMF)
- Stills sjukdom inklusive systemisk juvenil idiopatisk artrit (SJIA) och vuxendebuterande Stills sjukdom (AOSD).

Cytokiner är proteiner som produceras i kroppen och som samordnar kommunikationen mellan celler och hjälper till att styra cellernas aktivitet. Om du har RA, CAPS, FMF, Stills sjukdom eller covid-19-lunginflammation producerar din kropp för mycket av en cytokin som kallas interleukin-1. Detta resulterar i skadliga effekter som leder till inflammation och orsakar symtom på sjukdomen. Normalt producerar din kropp ett protein som blockerar de skadliga effekterna av interleukin-1. Den aktiva substansen i Kineret är anakinra som verkar på samma sätt som det naturliga interleukin-1-blockerande proteinet. Anakinra tillverkas med DNA-teknik genom användning av mikroorganismen *E. coli*.

Vid RA används Kineret för att behandla tecken och symtom på sjukdomen hos vuxna (18 år och äldre) i kombination med ett annat läkemedel som heter metotrexat. Kineret är avsett till patienter vars svar på behandling med enbart metotrexat är otillräckligt för att kontrollera reumatoid artrit.

Vid covid-19 används Kineret för att behandla hyperinflammationen (kraftigare än den vanliga inflammationen) associerad med sjukdomen hos vuxna (18 år och äldre) som har lunginflammation, behöver extra syrgas för att underlätta andningen (syrgasbehandling med låg- eller höglöde) och löper risk för andningssvikt.

Vid CAPS används Kineret för att behandla tecken och symtom på inflammation som förknippas med sjukdomen som t.ex. utslag, ledsmärta, feber, huvudvärk och trötthet hos vuxna och barn (8 månader och äldre).

Vid FMF används Kineret för att behandla tecken och symtom på inflammation som förknippas med sjukdomen som t.ex. återkommande feber, trötthet, buksmärta, muskel- eller ledsmärta och utslag. Kineret kan om lämpligt användas tillsammans med kolkicin.

Vid Stills sjukdom används Kineret för att behandla tecken och symtom på inflammation som förknippas med sjukdomen, t.ex. hudutslag, ledsmärta och feber.

2. Vad du behöver veta innan du använder Kineret

Använd inte Kineret

- om du är allergisk mot anakinra eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du är allergisk mot andra produkter som tillverkas med DNA-teknik där mikroorganismen *E. coli* används
- om du har neutropeni (lågt antal vita blodkroppar) som fastställs med blodprov.

Kontakta omedelbart din läkare

- om du får utslag över hela kroppen, andnöd, pipande andning, snabb puls eller svettning efter injektion med Kineret. Dessa symtom kan vara tecken på att du är allergisk mot Kineret.
- om du någon gång har fått ett atypiskt utbrett hudutslag eller hudfjällning efter att du tagit Kineret.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du använder Kineret:

- om du tidigare har haft återkommande infektioner eller om du lider av astma. Kineret kan förvärra dessa tillstånd.
- om du har cancer. Din läkare får avgöra om du fortfarande kan få Kineret.
- om du tidigare har haft förhöjda nivåer av leverenzymmer.
- om du behöver vaccineras. Du får inte vaccineras med levande vaccin medan du behandlas med Kineret.

Stills sjukdom

- I sällsynta fall kan patienter med Stills sjukdom, framför allt barn, också utveckla lungsjukdom under behandling med Kineret. Risken kan vara större hos patienter med Downs syndrom (trisomi 21). Symtom på lungsjukdom kan t.ex. vara andfåddhet vid lätt ansträngning, morgonhosta och andningssvårigheter. Om du utvecklar tecken på lungsjukdom ska du kontakta vården snarast.
- Den allvarliga hudreaktionen DRESS (läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom) har i sällsynta fall rapporterats i samband med behandling med Kineret, framförallt hos patienter med systemisk juvenil idiopatisk artrit (SJIA). Sök omedelbart läkarhjälp om du får ett atypiskt utbrett hudutslag, vilket kan inträffa i kombination med hög kroppstemperatur och förstörade lymfkörtlar.

Barn och ungdomar

- RA: Användning av Kineret till barn och ungdomar med reumatoid artrit har inte undersökts helt och kan därför inte rekommenderas.
- Covid-19: Användning av Kineret till barn och ungdomar med covid-19 har inte undersökts och kan därför inte rekommenderas.
- CAPS, FMF och Stills sjukdom: Kineret rekommenderas inte för barn yngre än 8 månader eftersom det inte finns några data för denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och Kineret

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Läkemedel i gruppen som kallas hämmare av tumörnekrosfaktor (TNF- α), t.ex. etanercept, ska inte användas tillsammans med Kineret eftersom det kan öka risken för infektioner.

När du börjar att ta Kineret kommer den kroniska inflammationen i kroppen att minska. Det kan betyda att doser för vissa andra läkemedel, t.ex. warfarin eller fenytoin, måste justeras.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.

Kineret har inte prövats av gravida kvinnor. Användning av Kineret rekommenderas inte under graviditet och för fertila kvinnor som inte använder preventivmedel. Det är viktigt att du talar om för din läkare om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn. Din läkare kommer då att diskutera de potentiella riskerna med att ta Kineret under graviditet med dig.

Det är inte känt om anakinra utsöndras i bröstmjölk. Du måste sluta amma om du använder Kineret.

Kineret innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos om 100 mg, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du använder Kineret

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker. Kineret ska injiceras under huden (subkutant) en gång dagligen. Injektionen bör tas vid samma tid varje dag.

Rekommenderad dos är antingen 20 till 90 mg eller 100 mg. Din läkare talar om för dig vilken dos du behöver eller om du behöver en högre dos än 100 mg.

Covid-19: Rekommenderad dos är 100 mg som injiceras under huden (subkutant) varje dag i 10 dagar.

Att injicera Kineret själv

Din läkare kan avgöra att det bästa för dig är att själv injicera Kineret. Läkaren eller sköterskan kommer att visa dig hur du ger dig själv en injektion. Försök inte att själv injicera om du inte blivit anvisad hur du ska göra.

För anvisningar om hur du injicerar dig själv eller ditt barn med Kineret, se ”Anvisningar för beredning och administrering av injektion med Kineret” i slutet av denna bipacksedel.

Om du har använt för stor mängd av Kineret

Det är inte troligt att du får några allvarliga problem om du av misstag skulle råka ta för stor dos Kineret, men om detta händer ska du kontakta din läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal. Om du känner dig dålig på något sätt ska du omedelbart kontakta din läkare eller sjuksköterska.

Om du har glömt att använda Kineret

Om du har glömt att ta en dos Kineret ska du kontakta din läkare för att höra när du kan ta nästa dos.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Möjliga biverkningar är desamma oavsett om du behandlas med Kineret för RA, CAPS, FMF, Stills sjukdom eller covid-19.

Kontakta omedelbart läkare om något av följande inträffar:

- **Allvarliga infektioner** såsom lunginflammation (pneumoni) eller hudinfektioner kan inträffa under behandling med Kineret. Symtom kan vara ihållande hög feber, diarréer, hosta, huvudvärk och rodnad och ömhet i huden. Även ihållande låg feber, viktnedgång och ihållande hosta kan vara tecken på infektion.
- **Allvarliga allergiska reaktioner** är mindre vanliga. Något av följande symtom kan emellertid tyda på en allergisk reaktion mot Kineret, så kontakta då omedelbart läkare. Injicera inte mer Kineret.
 - svullnad i ansikte, tunga eller hals
 - svårighet att svälja eller att andas
 - plötslig känsla av snabb puls eller svettning
 - klåda eller hudutslag

Mycket vanliga biverkningar (kan drabba fler än 1 av 10 personer):

- rodnad, svullnad, blåmärke eller klåda vid injektionsstället. Dessa är vanligtvis lindriga till måttliga och är mer vanliga i början av din behandling.
- huvudvärk.
- förhöjda totala blodkolesterolnivåer.

Vanliga biverkningar (kan drabba upp till 1 av 10 personer):

- neutropeni (lågt antal vita blodkroppar) som fastställs med ett blodprov. Detta kan medföra ökad risk för att du får en infektion. Symtom på infektion kan vara feber eller ont i halsen.
- allvarliga infektioner såsom lunginflammation (pneumoni) eller hudinfektioner.
- trombocytopeni (låg nivå av blodplättar).

Mindre vanliga biverkningar (kan drabba upp till 1 av 100 personer):

- allvarliga allergiska reaktioner såsom svullnad i ansikte, tunga eller hals, svårighet att svälja eller att andas, plötslig känsla av snabb puls eller svettning, klåda eller hudutslag.
- förhöjda nivåer av leverenzymen som bestäms med blodprov.

Biverkningar utan känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data):

- tecken på leversjukdomar som t.ex. gul hud och gula ögon, illamående, aptitförlust, mörkfärgad urin och ljusfärgad avföring.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Kineret ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten och kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C - 8 °C). Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Använd inte detta läkemedel om du tror att det har varit fryst. När en spruta har tagits ur kylskåpet och antagit rumstemperatur (högst 25 °C) måste den användas inom 72 timmar eller kastas. Lägg inte tillbaka sprutan i kylskåpet efter att den har förvarats vid rumstemperatur.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är anakinra. Varje graderad förfylld spruta innehåller 100 mg anakinra.
- Övriga innehållsämnen är vattenfri citronsyra, natriumklorid, dinatriumedetatdihydrat, polysorbit 80, natriumhydroxid och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Kineret är en klar, färglös till vit injektionsvätska, lösning som tillhandahålls i förfyllda sprutor som är färdiga att användas. Den kan innehålla en del halvgenomskinliga till vita partiklar av protein.

Förekomst av dessa partiklar påverkar inte produktens kvalitet.

Förpackningsstorlekar om 1, 7 eller 28 (multipelförpackning innehållande 4 förpackningar med 7 förfyllda sprutor) förfyllda sprutor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

SE-112 76 Stockholm

Sverige

Denna bipacksedel ändrades senast

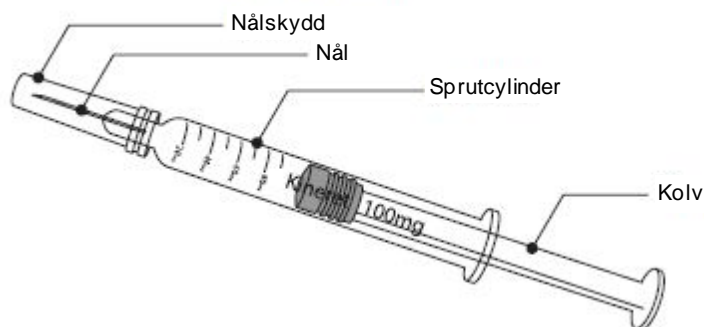
Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

ANVISNINGAR FÖR BEREDNING OCH ADMINISTRERING AV INJEKTION MED KINERET

Detta avsnitt innehåller information om hur du ger dig själv eller ditt barn en injektion med Kineret. Det är viktigt att du inte försöker att ge dig själv eller ditt barn en injektion om inte läkaren, sjuksköterskan eller apotekspersonal har givit dig särskilda anvisningar om detta. Om du har några frågor ska du vända dig till läkaren, sjuksköterskan eller apotekspersonal för att få hjälp.

Hur använder du, eller den person som hjälper dig, den förfyllda sprutan med Kineret?

Du ska ge dig själv eller ditt barn en injektion Kineret vid samma tid varje dag. Kineret injiceras i vävnaden alldeles under huden. Detta kallas för en subkutan injektion.



Utrustning:

För att ge dig själv eller ditt barn en subkutan injektion behöver du:

- en ny förfylld spruta med Kineret
- desinfektionstork eller liknande och
- steril gasväv eller pappersservett.

Vad ska du göra innan du ger dig själv eller ditt barn en subkutan injektion med Kineret?

1. Ta ut den förfyllda sprutan med Kineret ur kylskåpet.
2. Skaka inte den förfyllda sprutan.
3. Kontrollera utgångsdatum på den förfyllda sprutans etikett (EXP.). Använd den inte om utgångsdatum, dvs. den sista dagen i angiven månad, är passerat.
4. Se efter hur Kineret ser ut. Vätskan ska vara klar och färglös till vit. Det kan finnas en del halvgenomskinliga till vita partiklar av protein i lösningen. Förekomst av dessa partiklar påverkar inte produktens kvalitet. Lösningen ska inte användas om den är missfärgad eller grumlig eller om det förekommer andra partiklar än halvgenomskinliga till vita.
5. Injektionen känns behagligare om du låter den förfyllda sprutan ligga i rumstemperatur i 30 minuter eller om du håller den försiktigt i handen under några minuter. Kineret ska **inte** värmas på något annat sätt (till exempel i mikrovågsugnen eller i varmt vatten).
6. **Ta inte** av nålskyddet förrän du är klar att injicera.
7. **Tvätta händerna noggrant.**

8. Sätt dig på en bekväm plats med god belysning och se till att du har allt du behöver inom räckhåll.
9. Försäkra dig om att du vet vilken dos som läkaren förskrivit; 20 till 90 mg, 100 mg eller en högre dos.
 - Om läkaren har förskrivit en dos på 100 mg ska du fortsätta till avsnittet ”**Hur du bereder en dos på 100 mg**”.
 - Om läkaren har förskrivit en lägre dos ska du fortsätta till avsnittet ”**Hur du bereder en dos på 20 till 90 mg**”.

Hur du bereder en dos på 100 mg

Innan du injicerar Kineret måste du göra följande:

1. Håll i sprutcyllindern och ta varsamt skyddet av nålen utan att vrida. Dra rakt ut på det sätt som visas i **bild A**. Rör inte nålen och tryck inte på kolven. Kassera nålskyddet omedelbart.
2. Du kan eventuellt lägga märke till en liten luftbubbla i den förfyllda sprutan. Du behöver inte avlägsna luftbubblan före injektion. Injektion av lösningen med luftbubblan är ofarligt.
3. Du kan nu använda den förfyllda sprutan enligt beskrivning i avsnitten ”**Var ska du ta injektionen?**” och ”**Hur ger du injektionen?**”.

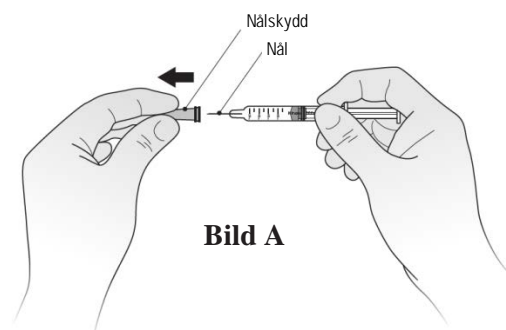


Bild A

Hur du bereder en dos på 20 till 90 mg

Innan du injicerar Kineret måste du göra följande:

1. Håll i sprutcyllindern och ta varsamt skyddet av nålen utan att vrida. Dra rakt ut på det sätt som visas i **bild A**. Rör inte nålen och tryck inte på kolven. Kassera nålskyddet omedelbart.
2. Du ska hålla sprutan i en hand med nålen riktad rakt uppåt enligt **bild B**. Placera tummen på kolven och tryck långsamt tills du ser en liten vätskedroppe vid nålens spets.
3. Vrid sprutan så att nålen nu är riktad nedåt. Placera steril gasväv eller en steril pappersservett på en plan yta och håll sprutan ovanför den med nålen riktad nedåt mot gasväven eller pappersservetten enligt **bild C**. Se till att nålen inte vidrör gasväven eller pappersservetten.
4. Placera din tumme på kolven och tryck långsamt tills kolvens framdel når skalmarkeringen för din dos av Kineret. (Din läkare ska ha talat om vilken dos du behöver.) Den uttryckta vätskan absorberas av gasväven eller pappersservetten enligt **bild C**.
5. Om du inte kan ställa in korrekt dos ska du kassera sprutan och använda en ny spruta.



Bild B

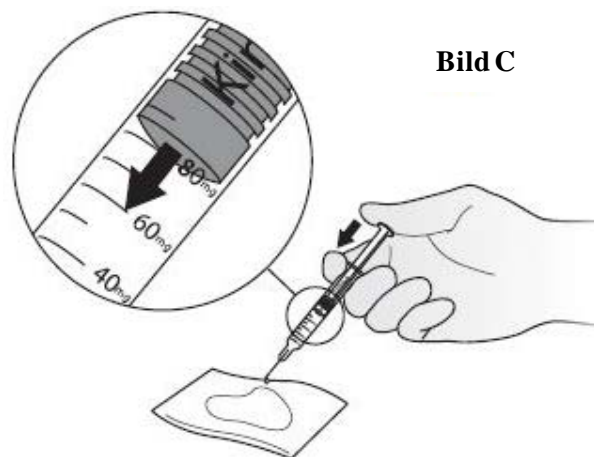


Bild C

6. Du kan nu använda den förfyllda sprutan enligt beskrivning i avsnitten ”**Var ska du ta injektionen?**” och ”**Hur ger du injektionen?**”.

Var ska du ta injektionen?

När du injicerar dig själv eller ditt barn är de lämpligaste injektionsställena (se **bild D**):

- buken (förutom området runt naveln)
- högt upp på låren
- övre och yttre området på skinkorna och
- yttre området på överarmarna.

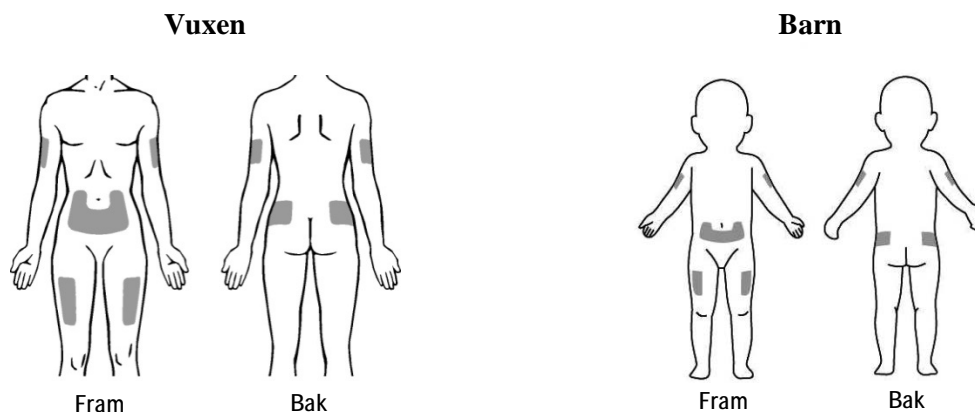


Bild D

Variera injektionsställe varje gång så att inte ömhet uppstår i något område. Om någon annan ger dig injektionen kan han eller hon också använda baksidan på dina armar.

Hur ger du injektionen?

1. Desinficera huden med en desinfektionstork och nyp ihop huden mellan tummen och pekfingret, utan att klämma ihop den.
2. Stick in hela nålen i huden som din sjuksköterska eller läkare har visat dig.
3. Injicera vätskan långsamt och jämnt medan du hela tiden behåller greppet om huden enligt **bild E**.

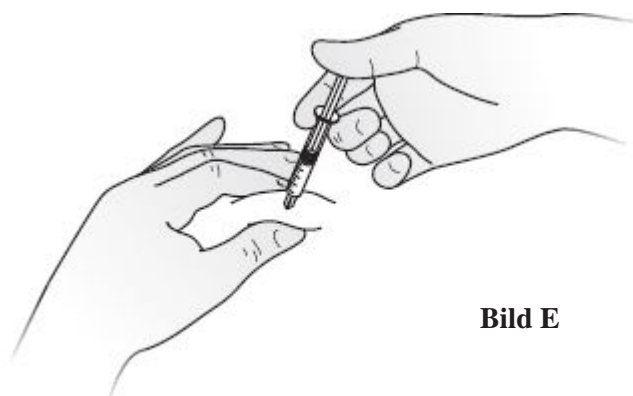


Bild E

4. När vätskan är injicerad tar du ut nålen och släpper huden.
5. Läkemedel som inte används ska kastas. En spruta ska endast användas till en injektion. Återanvänd inte sprutan eftersom det kan orsaka infektion.

Kom ihåg

Om du har några problem ska du inte tveka att be läkaren eller sjuksköterskan om hjälp och råd.

Kassering av använda sprutor och förbrukningsartiklar

- Sätt inte tillbaka nålskyddet på använda nålar.
- Förvara använda sprutor utom syn- och räckhåll för barn.
- Kasta aldrig använda förfyllda sprutor i det vanliga hushållsavfallet.
- Om din dos var lägre än 100 mg ska din läkare eller sjuksköterka ha instruerat dig att trycka ut vätska från sprutan på en gasväv eller pappersservett. Efter injektionen ska du kasta den fuktiga gasväven eller pappersservetten tillsammans med sprutan och rengöra ytan med en ny pappersservett.
- Den använda förfyllda sprutan och eventuell gasväv eller pappersservett med Kineret-lösning ska kasseras enligt gällande anvisningar. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

BILAGA IV

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄL TILL ÄNDRING AV VILLKOREN FÖR GODKÄNNANDENA FÖR FÖRSÄLJNING

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till PRAC:s utredningsprotokoll om den periodiska säkerhetsrapporten (de periodiska säkerhetsrapporterna) för anakinra är CHMP:s slutsatser följande:

Mot bakgrund av tillgängliga data om risk för MAS hos patienter med Stills sjukdom från kliniska prövningar, litteraturen och icke-interventionella studier, anser PRAC att tillgänglig evidens inte stödjer ett orsakssamband mellan en risk för MAS och anakinra. PRAC drog slutsatsen att produktinformationen för produkter som innehåller anakinra ska ändras i enlighet därmed.

CHMP instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för anakinra anser CHMP att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller anakinra är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CHMP rekommenderar att villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning ändras.