VEDLEGG I

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

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

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

Hjelpestoff med kjent effekt
Dette legemidlet inneholder 0,70 mg polysorbat 80 i hver ferdigfylt sprøyte. Dette tilsvarer 1,04 mg/ml.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjonsvæske).

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

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

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

Covid-19
Kineret er indisert til behandling av koronavirussykdom 2019 (covid-19) hos voksne pasienter med lungebetennelse som krever supplerende oksygen (oksygen med lav eller høy luftstrømshastighet) og som har risiko for progresjon til alvorlig respirasjonssvikt bestemt av plasmakonsentrasjonen av vannoppløselig urokinaseplasminogenaktivatorreseptor (suPAR) ≥ 6 ng/ml (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

Periodiske febersyndromer
Kineret er indisert til behandling av følgende autoinflammatoriske periodiske febersyndromer hos voksne, ungdommer, barn og spedbarn i alderen 8 måneder eller eldre med en kroppsvekt på 10 kg eller mer:

Cryopyrinassosierte periodiske syndromer (CAPS)
Kineret er indisert til behandling av CAPS inkludert:
- Neonatal-onset multisystem inflammatorisk sykdom (NOMID)/kronisk infantilt nevrologisk, kutant, artikulært syndrom (CINCA)
- Muckle-Wells syndrom (MWS)
- Familiær kulde autoinflammatorisk syndrom (FCAS)

Familiær middelhavsfeber (FMF)
Kineret er indisert til behandling av familiær middelhavsfeber (FMF). Kineret bør gis i kombinasjon med kolkisin, hvis det er hensiktsmessig.

Stills sykdom
Kineret er indisert til voksne, ungdommer, barn og spedbarn i alderen 8 måneder eller eldre med en kroppsvekt på 10 kg eller mer, for behandling av Stills sykdom, inkludert systemisk juvenil idiopatisk artritt (SJIA) og Stills sykdom i voksen alder (AOSD), med aktive systemiske trekk av moderat til høy sykdomsaktivitet, eller hos pasienter med fortsatt sykdomsaktivitet etter behandling med ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs) eller glukokortikoider.

Kineret kan gis som monoterapi eller i kombinasjon med andre antiinflammatoriske legemidler og sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Kineret bør initieres og følges opp av spesialist med erfaring i diagnostisering og behandling av henholdsvis RA, covid-19, CAPS, FMF og Stills sykdom.

suPAR-testing
Hvis spesifisert i indikasjonen, bør pasientvalg for behandling med Kineret basert på suPAR-nivå ≥ 6 ng/ml måles med en validert test (se pkt. 4.1, 4.4 og 5.1).

Dosering

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

Covid-19: Voksne
Den anbefalte dosen av Kineret er 100 mg gitt én gang daglig ved subkutan injeksjon i 10 dager.

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

Startdose
Den anbefalte startdosen i alle CAPS-undertyper er 1-2 mg/kg/dag ved subkutan injeksjon. Den terapeutiske responsen gjenspeiles hovedsakelig ved en reduksjon av kliniske symptomer, slik som feber, utslett, leddsmerter og hodepine, men også ved en reduksjon av inflammatoriske serummarkører (CRP/SAA-nivåer) eller forekomst av oppblussinger.

Vedlikeholdsdose ved mild CAPS (FCAS, mild MWS)
Pasientene kontrolleres vanligvis godt ved opprettholdelse av den anbefalte startdosen (1-2 mg/kg/dag).

Vedlikeholdsdose ved alvorlig CAPS (MWS og NOMID/CINCA)
Doseøkninger kan bli nødvendige innen 1-2 måneder basert på terapeutisk respons. Den vanlige vedlikeholdsdosen ved alvorlig CAPS er 3-4 mg/kg/dag, som kan justeres til maksimum 8 mg/kg/dag.

I tillegg til evaluering av kliniske symptomer og inflammatoriske markører ved alvorlig CAPS anbefales undersøkelser av sentralnervesystemet for inflammasjoner, inkludert det indre øret (MRI eller CT, lumbalpunksjon og audiologi) og øynene (oftalmologiske undersøkelser) etter en innledende 3-måneders behandling, og deretter etter hver 6. måned, inntil effektive behandlingsdoser har blitt identifisert. Når pasienter er godt klinisk kontrollert, kan overvåkning av sentralnervesystemet og oftalmologisk overvåkning gjennomføres årlig.

FMF
Den anbefalte dosen til pasienter som veier 50 kg eller mer, er 100 mg/dag ved subkutan injeksjon. Pasienter som veier mindre enn 50 kg, bør doseres etter kroppsvekt med en anbefalt dose på 1-2 mg/kg/dag.

Stills sykdom
Den anbefalte dosen til pasienter som veier 50 kg eller mer, er 100 mg/dag ved subkutan injeksjon. Pasienter som veier mindre enn 50 kg, bør doseres etter kroppsvekt med en startdose på 1-2 mg/kg/dag.

Respons på behandling bør evalueres etter 1 måned: Ved vedvarende systemiske manifestasjoner kan dosen justeres hos barn, eller så bør fortsatt behandling med Kineret revurderes av behandlende lege.

Eldre populasjon (≥ 65 år)
RA og covid-19: Ingen dosetilpasning er nødvendig. Dosering og administrasjon er den samme som for voksne, 18 til 64 år gamle.

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

Stills sykdom: For tiden tilgjengelige data hos eldre pasienter er begrenset. Ingen dosejusteringer forventes å være nødvendige.

Pediatrisk populasjon (< 18 år)
Det finnes ingen tilgjengelige data hos barn i alderen under 8 måneder.

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

Covid-19: Effekt av Kineret hos barn med covid-19 i alderen 0 til 18 år har ikke blitt fastslått.

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

FMF: Barn som veier mindre enn 50 kg doseres etter kroppsvekt med en anbefalt dose på 1-2 mg/kg/dag. Pasienter som veier 50 kg eller mer doseres med 100 mg/dag. Hos barn med utilstrekkelig respons kan dosen økes opp til 4 mg/kg/dag.

Dataene om effekten til Kineret hos barn under 2 år med FMF, er begrenset.

Stills sykdom: Barn som veier mindre enn 50 kg doseres etter kroppsvekt med en startdose på 1-2 mg/kg/dag. Pasienter som veier 50 kg eller mer doseres med 100 mg/dag. Hos barn med utilstrekkelig respons kan dosen økes opp til 4 mg/kg/dag.

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

Nedsatt nyrefunksjon
Ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (CL_{cr} 60 til 89 ml/min). Kineret bør brukes med forsiktighet hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (CL_{cr} 30 til 59 ml/min). Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CL_{cr} < 30 ml/min) eller med terminal nyresvikt, inkludert dialyse, bør administrering av den forskrevne dosen med Kineret annenhver dag vurderes.

Administrasjonsmåte
Kineret administreres som subkutane injeksjoner.

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

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

4.3 Kontraindikasjoner

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

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet
For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

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

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

Hepatiske hendelser
I kliniske studier har det blitt observert forbigående økning i leverenzymer. Økningene har ikke blitt forbundet med tegn eller symptomer på hepatocellulær skade, bortsett fra hos én pasient med SJIA som utviklet en alvorlig hepatitt i forbindelse med en cytomegalovirusinfeksjon.

Etter markedsføring har det blitt rapportert om hepatiske hendelser, som ikke påvirket leverfunksjonen. Flertallet av pasientene har vært behandlet for Stills sykdom eller har hatt predisponerende faktorer, f.eks. en sykehistorie med forhøyning i transaminaser. I tillegg har tilfeller med ikke-infeksiøs hepatitt, inkludert sporadiske hendelser av akutt leversvikt, blitt rapportert hos pasienter med Stills sykdom under Kineretbehandlingen.

Hepatiske hendelser hos pasienter med Stills sykdom forekom hovedsakelig i løpet av den første måneden med Kineretbehandling. Rutinemessig testing av leverenzymer i løpet av den første måneden bør vurderes, særlig hvis pasienten har predisponerende faktorer eller utvikler symptomer som antyder leverdysfunksjon.

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

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

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

Kineretbehandling skal ikke initieres hos pasienter med aktive infeksjoner. Kineretbehandling avbrytes hos RA-pasienter hvis en alvorlig infeksjon utvikler seg. Hos Kineret-behandlede CAPS- eller FMF-pasienter er det fare for at sykdommen blusser opp når Kineretbehandlingen avbrytes. Med nøye overvåking kan behandlingen med Kineret fortsettes også ved en alvorlig infeksjon. Behandling med Kineret for covid-19 kan fortsette til tross for (sekundære) infeksjoner.

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

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

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

Nedsatt nyrefunksjon
Kineret elimineres ved glomerulær filtrering og påfølgende tubulær metabolisme. Følgelig reduseres plasmaclearance av Kineret ved nedsatt nyrefunksjon.

Ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (CL_{cr} 60 til 89 ml/min). Kineret skal brukes med forsiktighet hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (CL_{cr} 30 til 59 ml/min). Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CL_{cr} < 30 ml/min) eller terminal nyresvikt, inkludert dialyse, bør administrering av den forskrevne dosen med Kineret annenhver dag vurderes.

Nøytropeni
Injeksjon av Kineret var vanligvis forbundet med nøytropeni (ANC < 1,5 x 10^9/l) i placebo-kontrollerte studier i RA, og tilfeller av nøytropeni har blitt observert hos pasienter med covid-19, CAPS og Stills sykdom. For mer informasjon om nøytropeni, se pkt. 4.3 og 4.8.

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

Pulmonale hendelser
Ved bruk etter markedsføring er det mottatt rapporter om hendelser med interstitiell lungesykdom, pulmonal alveolær proteinose og pulmonal hypertensjon hovedsakelig hos pediatriske pasienter med Stills sykdom behandlet med IL-6 og IL-1-hemmere, inkludert Kineret. Pasienter med trisomi 21 synes å være overrepresentert. I selskapssponsede kliniske studier med Stills sykdom ble ingen slike hendelser rapportert. I en ikke-intervensjonell langtids sikkerhetsstudie med 306 pediatriske pasienter med Stills sykdom opplevde én pasient en alvorlig pulmonal hendelse, en uspesifisert interstitiell lungesykdom. Det var ingen pasienter med pulmonal alveolær proteinose eller pulmonal hypertensjon i studien. En årsakssammenheng mellom Kineret og pulmonale hendelser er ikke fastslått.

Legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)
Ved bruk etter markedsføring er legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) rapportert i sjeldne tilfeller hos pasienter behandlet med Kineret, hovedsakelig hos pediatriske pasienter med Stills sykdom [systemisk juvenil idiopatisk artritt (SJIA)]. Pasienter med DRESS kan ha behov for sykehusinnleggelse, ettersom tilstanden kan være fatal. Kineret bør seponeres og en annen behandling vurderes hvis tegn og symptomer på DRESS er tilstede og en alternativ etiologi ikke kan fastslås.

Amyloidose (systemisk)
Hos pasienter med NOMID/CINCA, som fikk høye doser av Kineret over lengre tid og presenterte med amyloidavleiringer på injeksjonsstedet (se pkt. 4.8), har det blitt rapportert om isolerte tilfeller av systemisk AIL1RAP-amyloidose (IL-1-reseptorantagonistprotein) under bruk etter markedsføring. Hos pasienter med amyloidavleiringer på injeksjonsstedet anbefales observasjon for symptomer på systemisk amyloidose, inkludert grundig overvåkning for proteinuri.

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

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

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

Vaksinasjoner
I en placebo-kontrollert klinisk studie (n = 126) ble det ikke registrert forskjeller i anti-tetanus antistoffrespons mellom gruppene som fikk Kineret og placebo når en tetanus/difteritoksoid-vaksine ble gitt samtidig med Kineret. Det finnes ingen data om virkninger av vaksinasjon med andre inaktiverte antigener eller covid-19-vaksiner hos pasienter som får Kineret.

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

Eldre populasjon (≥ 65 år)
I kliniske studier har totalt 752 RA-pasienter ≥ 65 år, hvorav 163 pasienter ≥ 75 år, og 173 covid-19-pasienter ≥ 65 år, blitt undersøkt. Det ble ikke funnet noen forskjell med hensyn til sikkerhet og effekt mellom disse pasientene og yngre pasienter. Det er begrenset erfaring med å behandle eldre pasienter med CAPS, FMF og Stills sykdom. På grunn av den generelt høyere insidensen av infeksjoner hos den eldre populasjonen, bør det utvises forsiktighet ved behandling av eldre pasienter.

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

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

Covid-19-pasienter
Effekten av behandling med Kineret er ikke fastslått hos covid-19-pasienter med suPAR < 6 ng/ml.

Kineret-behandling bør ikke initieres hos pasienter som trenger ikke-invasiv eller invasiv mekanisk ventilasjon, eller ekstrakorporal membranoksygenering (ECMO), da effekten ikke er fastslått hos disse pasientpopulasjonene.

Hjelpestoffer
Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) pr. 100 mg dose, og er så godt som "natriumfritt".

Dette legemidlet inneholder 0,70 mg polysorbat 80 i hver ferdigfylt sprøyte. Dette tilsvarer 1,04 mg/ml. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

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

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

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

Cytochrome P450-substrater
Dannelsen av CYP450-enzymer hemmes gjennom økte nivåer av cytokiner (f.eks. IL-1) ved kronisk inflammasjon. Dermed kan det forventes at for en IL-1-reseptorantagonist slik som anakinra, kan dannelsen av CYP450-enzymer normaliseres under behandling. Dette ville være klinisk relevant for CYP450-substrater med en smal terapeutisk indeks (f.eks. warfarin og fenytoin). Ved starten eller slutten av Kineretbehandling hos pasienter som brukerslike legemidler, kan det være relevant å vurdere terapeutisk overvåkning av virkningen eller konsentrasjonen av disse produktene, og det kan være nødvendig å justere den individuelle dosen av legemiddelet.

For informasjon om vaksinasjoner, se pkt. 4.4.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet
Det er begrenset mengde data på bruk av anakinra hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).
Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av anakinra under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ikke relevant.

4.8 Bivirkninger

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

Bivirkningsdata ved covid-19 er basert på en randomisert placebokontrollert studie med 405 Kineret-behandlede pasienter med covid-19-lungebetennelse (SAVE-MORE-studie). Insidensen av alvorlige bivirkninger i anakinra-behandlingsgruppen var sammenlignbar med placebogruppen. Nøytropeni, forhøyet leverfunksjonstest, utslett og reaksjoner på injeksjonsstedet ble rapportert oftere hos pasienter som mottok Kineret sammenlignet med placebo. Den generelle sikkerhetsprofilen hos pasienter med covid-19 behandlet med Kineret er tilsvarende til den hos Kineret-behandlede pasienter med RA.

Bivirkningsdata hos CAPS-pasienter er basert på en åpen studie av 43 pasienter med NOMID/CINCA som ble behandlet med Kineret i opptil 5 år, med en total Kineret-eksponering på 159,8 pasientår. I løpet av denne 5-års studien rapporterte 14 pasienter (32,6 %) 24 alvorlige hendelser. Elleve alvorlige hendelser hos 4 (9,3 %) pasienter ble ansett som relatert til Kineret. Ingen pasienter trakk seg fra Kineretbehandlingen på grunn av bivirkninger.

Bivirkningsdata hos pasienter med Stills sykdom er basert på en delvis åpen og delvis blindet, placebokontrollert studie av 15 SJIA-pasienter, behandlet i opptil 1,5 år, og en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert studie av 11 voksne og pediatriske pasienter med Stills sykdom (6 Kineret og 5 placebo) behandlet i 12 uker og fulgt opp i ytterligere 4 uker. I tillegg gir en ikke-intervensjonell langtids sikkerhetsstudie med 306 pediatriske pasienter med Stills sykdom, bivirkningsrapporter etter markedsføring og publiserte studier understøttende data.

Bivirkningsdata hos pasienter med FMF er basert på bivirkningsrapporter etter markedsføring og publiserte studier.

Det er ingen indikasjoner verken fra disse studiene eller fra rapportering av bivirkninger etter markedsføring om at den helhetlige sikkerhetsprofilen hos pasienter med CAPS, FMF eller Stills sykdom er forskjellig fra den hos pasienter med RA, med unntak av observasjon etter markedsføring av en høyere forekomst av rapporterte hepatiske hendelser hos pasienter med Stills sykdom. Bivirkningstabellen nedenfor gjelder derfor Kineretbehandling av RA, CAPS, FMF og Stills sykdom. Under langvarig behandling av RA, CAPS og Stills sykdom forble sikkerhetsprofilen uendret over tid.

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

MedDRA Organsystem	Frekvens	Bivirkning
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)	Alvorlige infeksjoner
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)	Nøytropeni Trombocytopeni
Forstyrrelser i immunsystemet	Mindre vanlige (≥ 1/1 000 til < 1/100)	Allergiske reaksjoner inkludert anafylaktiske reaksjoner, angioødem, urtikaria og pruritus
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige (≥ 1/10)	Hodepine
Sykdommer i lever og galleveier	Mindre vanlige (≥ 1/1 000 til < 1/100)	Økte nivåer av leverenzymer
	Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)	Ikke-infeksiøs hepatitt
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige (≥ 1/10)	Reaksjon på injeksjonsstedet
Hud- og underhudssykdommer	Mindre vanlige (≥ 1/1 000 til < 1/100)	Utslett
	Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)	Amyloidavleiringer på injeksjonsstedet Legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)
Undersøkelser	Svært vanlige (≥ 1/10)	Økt blodkolesterol

Alvorlige infeksjoner

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

I den kliniske studien av covid-19 var sekundære alvorlige infeksjoner vanlig, men mindre hyppig observert hos pasienter behandlet med Kineret sammenlignet med pasienter behandlet med placebo.

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

I en studie med 15 SJIA-pasienter som ble fulgt i opptil 1,5 år, utviklet én pasient alvorlig hepatitt i forbindelse med en cytomegalovirusinfeksjon. I en studie med 11 pasienter med Stills sykdom (SJIA og AOSD) randomisert til Kineret (6 pasienter) eller placebo (5 pasienter) og fulgt opp i 16 uker, ble ingen alvorlige infeksjoner rapportert. I en ikke-intervensjonell langtids sikkerhetsstudie av Kineret med 306 pediatriske pasienter med Stills sykdom fulgt opp i mer enn 9 år (gjennomsnittlig varighet av et behandlingsforløp med Kineret var 17,0 (standardavvik 21,1) måneder, og median varighet var 8,9 måneder), ble alvorlige infeksjoner rapportert hos 13 pasienter. Det er ingen indikasjoner fra bivirkningsrapporter og publiserte studier etter markedsføring om at typer og alvorlighetsgrader av infeksjoner hos pasienter med FMF er forskjellige fra dem hos pasienter med RA, CAPS eller Stills sykdom.

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

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

I den kliniske studien av covid-19 ble tilfeller av nøytropeni rapportert i 3,0 % av Kineret-behandlede pasienter og 0,5 % av pasientene som fikk placebo. Alle bivirkninger av nøytropeni var av mild eller moderat alvorlighetsgrad.

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

I en studie med 15 SJIA-pasienter som ble fulgt opp i opptil 1,5 år, ble én hendelse med forbigående nøytropeni rapportert. I en studie med 11 pasienter med Stills sykdom (SJIA og AOSD) randomisert til Kineret (6 pasienter) eller placebo (5 pasienter) og fulgt opp i 16 uker, ble ingen nøytropeni rapportert. I en ikke-intervensjonell langtids sikkerhetsstudie av Kineret med 306 pediatriske pasienter med Stills sykdom fulgt opp i mer enn 9 år (gjennomsnittlig varighet av et behandlingsforløp med Kineret var 17,0 (standardavvik 21,1) måneder), ble det rapportert 5 hendelser med nøytropeni, inkludert 1 hendelse med febril nøytropeni.

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

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

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

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

I en studie med 15 SJIA-pasienter som ble fulgt opp i opptil 1,5 år var det ingen alvorlig allergisk hendelse og ingen hendelse krevde seponering av Kineretbehandlingen. I en studie med 11 pasienter med Stills sykdom (SJIA og AOSD) randomisert til Kineret (6 pasienter) eller placebo (5 pasienter) og fulgt opp i 16 uker, ble ingen allergiske reaksjoner rapportert.

I en studie med 12 FMF-pasienter behandlet i 4 måneder med Kineret i en publisert, randomisert, kontrollert studie ble ingen allergiske hendelser rapportert som alvorlige, og ingen hendelse krevde seponering av Kineretbehandlingen.

I den kliniske studien av covid-19 ble ingen allergisk reaksjon ansett for å være relatert til Kineret.

Immunogenisitet
I kliniske studier med RA testet opptil 3 % av de voksne pasientene minst én gang i løpet av studien seropositivt på nøytraliserende anti-anakinra-antistoffer. Forekomsten av antistoffer var vanligvis forbigående og hadde ikke sammenheng med kliniske bivirkninger eller nedsatt effekt. I tillegg testet 6 % av 86 pediatriske pasienter med JIA, hvorav ingen av de 15 SJIA subtype-pasientene, minst én gang i løpet av studien seropositivt på nøytraliserende anti-anakinra-antistoffer. I en klinisk studie med 6 pasienter randomisert til anakinra i 12 uker for Stills sykdom (SJIA og AOSD) utviklet alle

pasientene legemiddelantistoffer, men ingen av pasientene ble testet seropositivt for nøytraliserende anti-anakinra-antistoffer.

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

Hepatiske hendelser
I kliniske studier har det blitt observert forbigående forhøyning i leverenzymer. Forhøyningene har ikke blitt forbundet med tegn eller symptomer på hepatocellulær skade, bortsett fra hos én pasient med SJIA som utviklet alvorlig hepatitt i forbindelse med en cytomegalovirusinfeksjon.

Etter markedsføring har det blitt rapportert om isolerte tilfeller som indikerer ikke-infeksiøs hepatitt. Hepatiske hendelser etter markedsføring har hovedsakelig blitt rapportert hos pasienter som har blitt behandlet for Stills sykdom og hos pasienter med predisponerende faktorer, dvs. en sykehistorie med forhøyning i transaminaser før start av Kineretbehandlingen.

Reaksjoner på injeksjonsstedet
Reaksjoner på injeksjonsstedet fremkommer typisk innen de første 2 ukene av behandlingen og forsvinner innen 4–6 uker. Etter den første behandlingsmåneden var det uvanlig at pasienter som ikke hadde hatt reaksjoner på injeksjonsstedet tidligere, utviklet dette.

Hos RA-pasienter var reaksjoner på injeksjonsstedet den oftest rapporterte bivirkningen assosiert med Kineret. De fleste (95 %) reaksjoner på injeksjonsstedet ble rapportert som milde til moderate. Disse var vanligvis karakterisert ved en eller flere av følgende tilstander: erytem, ekkymose, inflammasjon og smerte. Ved doser på 100 mg daglig utviklet 71 % av RA-pasientene reaksjon på injeksjonsstedet sammenlignet med 28 % av pasientene som ble behandlet med placebo.

I en studie med 43 CAPS-pasienter som ble fulgt opp i opptil 5 år var det ingen pasienter som permanent eller midlertidig avbrøt Kineretbehandlingen på grunn av reaksjoner på injeksjonsstedet.

I en studie med15 SJIA-pasienter som ble fulgt opp i opptil 1,5 år var reaksjoner på injeksjonsstedet den hyppigste og mest konsekvent rapporterte bivirkningen assosiert med Kineretbehandling. Én av de 15 pasientene seponerte på grunn av reaksjoner på injeksjonsstedet. I en placebokontrollert studie med 11 pasienter med Stills sykdom (SJIA og AOSD) randomisert til Kineret (6 pasienter) eller placebo (5 pasienter) i 12 uker, oppsto reaksjoner på injeksjonsstedet i begge behandlingsgruppene, men alle var av mild alvorlighetsgrad. Ingen pasienter seponerte behandlingen på grunn av reaksjoner på injeksjonsstedet. I en ikke-intervensjonell langtids sikkerhetsstudie av Kineret med 306 pediatriske pasienter med Stills sykdom fulgt opp i mer enn 9 år (gjennomsnittlig varighet av en behandlingsforløp med Kineret var 17,0 (standardavvik 21,1) måneder, og median varighet var 8,9 måneder), forekom reaksjoner på injeksjonsstedet av moderat eller alvorlig intensitet med en frekvens på 1,6 per 100 pasientår.

Hos pasienter med FMF var typen og hyppigheten av reaksjoner på injeksjonsstedet tilsvarende de som ble sett ved RA og SJIA. Seponering på grunn av reaksjoner på injeksjonsstedet har også forekommet hos FMF-pasienter.

Hos pasienter med covid-19 behandlet med Kineret, ble reaksjoner på injeksjonsstedet rapportert med lav hyppighet.

Amyloidavleiringer på injeksjonsstedet
Under bruk etter markedsføring har det blitt rapportert om isolerte tilfeller av amyloidavleiringer på injeksjonsstedet hos pasienter med NOMID/CINCA, som fikk høye doser av Kineret injisert subkutant i samme hudområde over lang tid. Det anbefales derfor å variere injeksjonsstedene.

Legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)
Ved bruk etter markedsføring er legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) rapportert i sjeldne tilfeller hos pasienter behandlet med Kineret, hovedsakelig hos pediatriske pasienter med Stills sykdom [systemisk juvenil idiopatisk artritt (SJIA)]. Se pkt. 4.4.

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

Pediatrisk populasjon
Kineret har blitt studert hos 36 pasienter med CAPS, 21 pasienter med SJIA og 71 pasienter med andre former for JIA, i alderen 8 måneder til < 18 år, i opptil 5 år. Med unntak av infeksjoner og relaterte symptomer som hyppigere ble rapportert hos pasienter < 2 år, var sikkerhetsprofilen lik i alle pediatriske aldersgrupper. I tillegg har 306 pediatriske pasienter med Stills sykdom blitt fulgt opp i mer enn 9 år i en ikke-intervensjonell langtids sikkerhetsstudie. Sikkerhetsprofilen hos pediatriske pasienter var tilsvarende det som ble sett hos voksne, og ingen relevante nye bivirkninger ble sett.

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

4.9 Overdosering

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

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

Farmakodynamiske effekter
IL-1 finnes i plasma og synovialvæske hos pasienter med revmatoid artritt, og det har blitt rapportert en sammenheng mellom IL-1 konsentrasjoner i plasma og sykdomsaktiviteten. Anakinra inhiberer IL-1 *in vitro* responser, inkludert induksjon av synovialcellenes, fibroblastenes og kondrocyttenes produksjon av nitrogenoksid og prostaglandin E_2 og/eller kollagenase.

Hos covid-19-pasienter er progresjon fra nedre luftveisinfeksjon til alvorlig respirasjonssvikt avhengig av tidlig frigivelse av IL-1α fra virusinfisert lungeepitelceller som igjen stimulerer ytterligere cytokinproduksjon, inkludert IL-1β fra alveolarmakrofager.

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

Hos pasienter med FMF fører en mutasjon av MEFV-genet som koder for pyrin, til svikt i, og overproduksjon av, interleukin-1β (IL-1β) i FMF-inflammasomet. Ubehandlet FMF kjennetegnes av økt CRP og SSA. Administrering av Kineret fører til en reduksjon i akuttefase reaktanter (f.eks. CRP og SAA).
Stills sykdom, i tillegg til ulike grader av artritt, preges av systemiske inflammatoriske trekk, slik som høy feber, hudutslett, hepatosplenomegali, serositt og økte akuttfase-reaktanter drevet av IL-1-aktivitet. Systemisk er IL-1 kjent for å forårsake hypotalamisk feberrespons og fremme hyperalgesi. Rollen av IL-1 i patogenesen til Stills sykdom har blitt demonstrert ved hjelp av *ex vivo*- og genuttrykksstudier.

Klinisk effekt og sikkerhet ved RA
Sikkerhet og effekt av anakinra i kombinasjon med metotreksat er vist hos 1790 RA-pasienter ≥ 18 år med varierende sykdomsgrad.

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

Kombinasjonsbehandling med anakinra og metotreksat viser en statistisk og klinisk signifikant reduksjon i alvorlighetsgraden av tegn og symptomer på RA hos pasienter med utilstrekkelig respons på monoterapi med metotreksat (38 % versus 22 % respondere, målt etter ACR_{20}-kriterier). Signifikante forbedringer sees med hensyn til smerte, antall ømme ledd, fysisk prestasjonsevne (HAQ score), akuttfase reaktanter samt i pasientens og legens generelle vurdering.

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

Klinisk effekt og sikkerhet ved covid-19
Sikkerheten og effekten til Kineret ble evaluert hos pasienter med covid-19-lungebetennelse ≥ 18 år med risiko for å utvikle alvorlig respirasjonssvikt, i en randomisert, dobbeltblind placebokontrollert studie. Pasientpopulasjonen som ble inkludert i SAVE-MORE-studien ble innlagt på sykehus med bekreftet covid-19 lungebetennelse (LRTI radiologisk bekreftet ved røntgen thorax eller CT) og ble ansett for å ha risiko for å utvikle SRF, bestemt av en økning i suPAR (≥ 6 ng/ml). Pasientene hadde suPAR-nivå ≥ 6 ng/ml målt med suPARnostic Quick Triage-settet. Disse pasientene hadde ennå ikke progresjon til SRF (dvs. eksklusjonskriteriene var: pO2/FiO2-forhold mindre enn 150 mmHg eller behov for mekanisk ventilasjon, NIV eller ECMO). Flertallet av pasientene fikk oksygentilførsel med lav eller høy luftstrømshastighet ved screening (81,6 %). Studien inkluderte 606 pasienter og effektanalyse ble utført i behandlingsintensjon (ITT)-populasjonen bestående av 594 pasienter, hvorav 189 pasienter ble randomisert til placebo+SoC-armen og 405 pasienter til anakinra+SoC-armen. Flertallet av pasientene (91,4 %) hadde alvorlig covid-19-lungebetennelse og 8,6 % av pasientene hadde moderat covid-19-lungebetennelse ved behandlingsstart. 85,9 % av pasientene fikk deksametason. Gjennomsnittlig (SD) varighet av Kineret-behandling var 8,4 (2,1) dager. Det primære endepunktet for studien var den komparative 11-punkts WHO-CPS-skalaen (Clinical Progression ordinal Scale) mellom de to behandlingsarmene innen dag 28. 11-punkts WHO-CPS gir et mål på sykdommens alvorlighetsgrad i et område fra 0 (ikke infisert); 1–3 (mild sykdom), 4–5 (sykehusinnlagt - moderat sykdom), 6–9 (sykehusinnlagt - alvorlig sykdom med økende grader av NIV, MV og ECMO) til 10 (døde). Av pasientene randomisert til SAVE-MORE-studien hadde 8,6 %

en baseline WHO-CPS på 4; 84,7 % hadde en baseline WHO-CPS på 5 og 6,7 % hadde en baseline WHO-CPS på 6.

Hos pasienter behandlet med Kineret i opptil 10 dager ble en signifikant forbedring av den kliniske statusen i henhold til WHO-CPS påvist innen dag 28 sammenlignet med placebo (OR: 0,36 [95 % KI 0,26 til 0,50] P<0,001). Forbedring av pasientenes kliniske status ble sett innen dag 14. Behandlingsfordelen med Kineret ble støttet av økning i antall pasienter som ble fullstendig restituert og reduksjon i antall pasienter som utviklet alvorlig respirasjonssvikt eller døde sammenlignet med placebo. Ingen nye sikkerhetssignaler eller sikkerhetsbekymringer ble observert fra bruken av Kineret til behandling av covid-19.

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

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

Analysen av behandlingsfremtredende bivirkninger som klassifiseres gjennom tilstedeværelse av CIAS1-mutasjon, viste at det ikke var noen større forskjeller mellom CIAS1- og ikke-CIAS1-grupper i samlet - rapporteringshyppighet av bivirkninger, henholdsvis 7,4 og 9,2.
Lignende rapporteringshyppigheter ble oppnådd for gruppene på SOC-nivå, unntatt for øyesykdommer med 55 bivirkninger (rapporteringshyppighet 0,5), derav 35 med okulær hyperemi (som også kunne være et symptom på CAPS) i CIAS1-gruppen og 4 bivirkninger i ikke-CIAS1-gruppen (rapporteringshyppighet 0,1).

Klinisk effekt og sikkerhet ved FMF
Sikkerhet og effekt av Kineret ved behandling av pasienter med kolkisinresistent FMF er vist i en randomisert, dobbeltblind og placebokontrollert publisert studie med en behandlingsperiode på 4 måneder. Primære effektutfall var antall sykdomsanfall per måned, og antall pasienter med et gjennomsnitt på <1 sykdomsanfall per måned. Det var 25 pasienter med kolkisinresistent FMF som ble inkludert; 12 ble randomisert til å få Kineret og 13 fikk placebo. Gjennomsnittlig antall sykdomsanfall per pasient per måned var betydelig lavere hos de som fikk Kineret (1,7) sammenlignet med placebo (3,5). Antall pasienter med <1 sykdomsanfall per måned var betydelig høyere i Kineret-gruppen; 6 pasienter sammenlignet med ingen i placebogruppen.

Ytterligere publiserte data hos pasienter med FMF, som var intolerante overfor kolkisin eller som hadde kolkisinresistent FMF, viste at den kliniske effekten av Kineret er påviselig ved både kliniske symptomer på sykdomsanfall samt ved reduserte nivåer av betennelsesmarkører, som CRP og SAA. I de publiserte studiene var sikkerhetsprofilen til anakinra hos pasienter med FMF generelt tilsvarende den for andre indikasjoner.

Klinisk effekt og sikkerhet ved Stills sykdom
Effekten og sikkerheten av Kineret ved behandling av Stills sykdom (SJIA og AOSD) ble evaluert i en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert multisenterstudie av 11 pasienter (i alderen 1 til 51 år) behandlet i 12 uker, hvorav 6 pasienter fikk Kineret. Kineret var effektiv i behandling av Stills sykdom, som vist ved overlegenhet over placebo i det primære endepunktet ACR30-respons med fravær av feber i uke 2 (p-verdi = 0,0022). Den demonstrerte effekten av Kineret i ACR30-, ACR50-, ACR70- og ACR90-respons i uke 2 ble opprettholdt i den 12 uker lange behandlingsperioden. Ingen

relevante uventede sikkerhetsfunn ble gjort i studien, og resultatene var i tråd med den kjente sikkerhetsprofilen til Kineret.

Sikkerhet og effekt er vist i en publisert, randomisert, kontrollert studie hos 24 SJIA-pasienter behandlet med Kineret i opptil 1 år. Etter en blindet fase på 1 måned ble 8 av 12 pasienter i den Kineret-behandlede gruppen identifisert som modifiserte ACRpedi30-respondenter sammenlignet med 1 av 12 i placebogruppen. Samtidig ble 7 av 12 i den Kineret-behandlede gruppen klassifisert som ACRpedi50- og 5 av 12 som ACRpedi70-respondenter sammenlignet med ingen i placebogruppen. 16 pasienter fullførte den etterfølgende åpne fasen og blant 7 respondenter ved måned 12, hadde 6 stoppet glukokortikoidbehandling og 5 av dem hadde inaktiv sykdom.

I en publisert, prospektiv, ukontrollert, observasjonell kohortstudie hos 20 pasienter med ny inntreden av SJIA ble Kineret brukt som innledende behandling etter manglende respons på NSAIDs, men før bruk av DMARDs, systemiske glukokortikoider eller andre biologiske midler. Behandling med Kineret resulterte i normalisering av kroppstemperatur hos 18 av 20 pasienter. Ved 1 års oppfølging viste 18 av 20 pasienter minst en tilpasset ACRpedi70-respons, og 17 av 20 pasienter nådde en tilpasset ACRpedi90-respons, så vel som inaktiv sykdom.

En ikke-intervensjonell sikkerhetsstudie av 306 pediatriske pasienter med Stills sykdom bekreftet den langvarige sikkerhetsprofilen til Kineret uten noen nye sikkerhetsfunn. Omtrent halvparten (46,1 %) av pasientene fikk kontinuerlig behandling med Kineret i minst 1 år, og 28,1 % i minst 2 år. Mønsteret og frekvensen av bivirkninger, inkludert alvorlige bivirkninger, var i tråd med den kjente sikkerhetsprofilen til Kineret. Generelt var forekomsten av bivirkninger høyest i de første 6 månedene med behandling, og betydelig lavere i senere perioder. Det var ingen dødsfall under behandling med Kineret. Få pasienter seponerte på grunn av bivirkninger. Den viktigste grunnen til at Kineret ble seponert, var manglende effekt. Den neste vanligste grunnen til seponering var imidlertid sykdomsremisjon. Langvarig behandling med Kineret hos SJIA-pasienter var godt tolerert, med ingen generell økning i bivirkningshyppighet, inkludert makrofagaktiveringssyndrom (MAS), over tid.

Sikkerhet og effekt av Kineret versus DMARD er rapportert i en publisert 24-ukers multisenter, randomisert, åpen studie med 22 pasienter med glukokortikoid-avhengig motstandsdyktig AOSD. I uke 24 var 6 av 12 pasienter på Kineret i remisjon versus 2 av 10 pasienter på DMARDs. Under en åpen forlengelsesfase var bytte- eller tilleggsbehandling med komparatormedikamentet mulig dersom forbedring ikke fant sted innen 24 uker. 17 pasienter fullførte den åpne forlengelsesfasen (uke 52), hvorav 7 av 14 Kineret-behandlede pasienter, og 2 av 3 pasienter på DMARDs, var i remisjon på det tidspunktet.

Ytterligere publiserte data for Stills sykdom indikerer at Kineret induserer rask bedring av systemiske funksjoner som feber, utslett og økte akuttfase-reaktanter. Glukokortikoiddoser kan i mange tilfeller reduseres etter initiering av Kineretbehandling.

Pediatrisk populasjon
Samlet er effekt og sikkerhetsprofilen til Kineret sammenlignbar hos voksne og pediatriske pasienter med CAPS eller Stills sykdom.

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

Sikkerhet hos pediatriske RA- (JIA-) pasienter
Kineret ble studert i en enkel, randomisert, blindet multisenter studie hos 86 pasienter med polyartikulært forløp av JIA (alder 2-17 år) som mottok en dose på 1 mg/kg subkutant daglig, opptil en maksimal dose på 100 mg. De 50 pasientene som oppnådde en klinisk respons etter en 12 ukers åpen studie ble randomisert til Kineret (25 pasienter) eller placebo (25 pasienter), som ble administrert daglig i ytterligere 16 uker. En undergruppe av disse pasientene fortsatte behandlingen med Kineret i en åpen langtidsstudie i opptil 1 år. En bivirkningsprofil som lignet den som ble sett hos voksne RA-pasienter ble observert i disse studiene. Disse studiedataene er ikke tilstrekkelige til å demonstrere

effekt av Kineret, og derfor anbefales det ikke å bruke Kineret i den pediatriske populasjonen ved indikasjonen JIA.

Immunogenisitet
Se pkt. 4.8.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

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

Betydningen av demografiske kovariabler på farmakokinetikken til anakinra ble studert ved hjelp av populasjonsfarmakokinetiske analyser av 341 pasienter som fikk daglige subkutane anakinrainjeksjoner i doser på 30, 75 og 150 mg i opptil 24 uker. Estimert anakinra-clearance økte med økende kreatininclearance og kroppsvekt. Populasjonsfarmakokinetiske analyser viste at gjennomsnittlig plasmaclearance etter subkutan bolusadministrering var ca. 14 % høyere hos menn enn hos kvinner og ca. 10 % høyere hos personer < 65 år enn hos personer ≥ 65 år. Etter justering for kreatininclearance og kroppsvekt, var imidlertid ikke kjønn og alder signifikante faktorer med hensyn på gjennomsnittlig plasmaclearance. Ingen dosejustering er nødvendig basert på alder og kjønn.

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

Median steady-state dose-normalisert anakinrakonsentrasjon hos SJIA-pasienter (i alderen 3 til 17 år) over 28 uker var sammenlignbar med det som ble observert hos RA-pasienter.

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

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Anakinra hadde ingen observerte effekter på fertiliteten, tidlig utvikling, embryo-føtal utvikling eller peri- og postnatal utvikling hos rotte ved doser opp til 100 ganger den humane dosen (2 mg/kg/dag). Det ble ikke observert noen effekter på embryo-føtal utvikling hos kanin ved doser på 100 ganger den humane dosen.

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

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

Juvenile rotter behandlet med doser opp til 100 ganger den humane dosen fra dag 7 etter fødsel opp til adolescens viste ingen tegn på bivirkninger av behandlingen.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Sitronsyre, vannfri
Natriumklorid
Dinatriumedetatdihydrat
Polysorbat 80
Natriumhydroksid
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C–8 °C)
Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Ved ambulatorisk bruk kan Kineret holdes ved romtemperatur opptil 25 °C i maksimalt 72 timer. Etter å ha tatt Kineret ut av kjøleskapet, må den brukes innen 72 timer eller kastes. Når Kineret har vært oppbevart ved romtemperatur, skal den ikke settes tilbake i kjøleskapet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

0,67 ml injeksjonsvæske, i en gradert, ferdigfylt sprøyte (type 1-glass) med stempelstopper av bromobutylgummi og 29 gauge nål. Den ferdigfylte sprøyten har en utvendig nålebeskyttelse av hard plast festet til et innvendig nåledeksel.

Pakningsstørrelser på 1, 7 eller 28 (multipakning som inneholder 4 pakninger med 7 ferdigfylte sprøyter) ferdigfylte sprøyter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Kineret er en steril oppløsning. Kun til engangsbruk.

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

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

Disse partiklene påvirker ikke kvaliteten til produktet.

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 8. mars 2002
Dato for siste fornyelse: 20. mars 2007

10. OPPDATERINGSDATO

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

VEDLEGG II

A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

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

Pfizer Health AB
Mariefredsvägen 37
SE-645 41 Strängnäs
Sverige

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

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

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

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

En oppdatert RMP skal sendes inn:
- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Innehaver av markedsføringstillatelsen i hver medlemsstat der Kineret er markedsført, skal sørge for at alt helsepersonell og alle pasienter/pleiere som er forventet å foreskrive eller bruke Kineret har tilgang til/forsynes med følgende utdanningspakke:

- Utdanningsmateriale for leger
- Informasjonspakke for pasienter og pleiere

Utdanningsmaterialet for leger skal inneholde:

- Preparatomtalen
- Veiledning for helsepersonell

Veiledningen for helsepersonell skal inneholde følgende nøkkelelementer:

- Viktigheten av å forklare bruken av sprøyten og korrigere injeksjonsteknikken til pasienter og/eller pleiere
- Viktigheten av å forsyne pasienter og/eller pleiere med utdanningsmateriale

Informasjonspakken for pasienter og pleiere skal inneholde:

- Pakningsvedlegg
- Veiledning for pasient og pleier

Veiledningen for pasient og pleier skal inneholde følgende nøkkelelementer:

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

VEDLEGG III

MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

BOKS MED FERDIGFYLT SPRØYTE (MED «BLUE BOX»)

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

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

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

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

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

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

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Til engangsbruk.
Til subkutant bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Kineret 100 mg 0,67 ml

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

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

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

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

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

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

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

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

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

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

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Til engangsbruk.
Til subkutant bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/02/203/007

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Kineret 100 mg 0,67 ml

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

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

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

FERDIGFYLT SPRØTE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Kineret 100 mg/0,67 ml injeksjonsvæske
Anakinra

s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

0,67 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

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

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.
- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

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

1. Hva Kineret er og hva det brukes mot

Kineret inneholder det aktive stoffet anakinra. Dette er en type cytokin (et immundempende middel) som brukes i behandling av:
- Revmatoid artritt (RA)
- Covid-19 hos pasienter med lungebetennelse som trenger oksygenbehandling og med risiko for lungesvikt
- Periodiske febersyndromer:
  - Cryopyrinassosiert periodisk syndrom (CAPS)
    - Neonatal-onset multisystem inflammatorisk sykdom (NOMID), også kalt kronisk infantilt nevrologisk, kutant, artikulært syndrom (CINCA)
    - Muckle-Wells syndrom (MWS)
    - Familiær kulde autoinflammatorisk syndrom (FCAS)
  - Familiær middelhavsfeber (FMF)
- Stills sykdom, inkludert systemisk juvenil idiopatisk artritt (SJIA) og Stills sykdom i voksen alder (AOSD)

Cytokiner er proteiner laget av kroppen og som koordinerer kommunikasjonen mellom celler og hjelper til med å kontrollere celleaktiviteten. Ved RA, CAPS, FMF, Stills sykdom og ved covid-19-lungebetennelse produserer kroppen for mye av et cytokin kalt interleukin-1. Dette gir skadelige effekter som fører til betennelser/inflammasjoner, og forårsaker symptomene som kjennetegner sykdommen. Normalt produserer kroppen et protein som blokkerer de skadelige virkningene av interleukin-1. Det aktive stoffet i Kineret er anakinra, og det virker på samme måte som det naturlige blokkerende proteinet mot interleukin-1. Anakinra produseres ved DNA-teknologi ved hjelp av mikroorganismen *E. coli*.

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

Ved covid-19 brukes Kineret til å behandle hyperbetennelse (kraftigere enn vanlig betennelse) assosiert med sykdommen hos voksne (18 år og eldre) som har lungebetennelse, trenger oksygenbehandling for å hjelpe dem med å puste (oksygen med lav eller høy luftstrømshastighet) og har en risiko for lungesvikt.

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

Ved FMF brukes Kineret til å behandle tegn og symptomer på inflammasjoner som er forbundet med sykdommen, slik som tilbakevendende feber, utmattelse (fatigue), magesmerter, muskel- eller leddsmerter og utslett. Kineret kan brukes sammen med kolkisin, ved behov.

Ved Stills sykdom brukes Kineret til å behandle tegn og symptomer på inflammasjoner som er forbundet med sykdommen, slik som utslett, leddsmerter og feber.

2. Hva du må vite før du bruker Kineret

Bruk ikke Kineret:
- dersom du er allergisk overfor anakinra eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6),
- dersom du er allergisk mot andre produkter produsert ved hjelp av DNA-teknikk der mikroorganismen *E. coli* er benyttet,
- dersom du har nøytropeni (lavt antall hvite blodceller), påvist etter en blodprøve.

Ta omgående kontakt med lege:
- dersom du får utslett på hele kroppen, kort pust, hvesende pust, rask puls eller svetting etter å ha injisert Kineret. Dette kan være tegn på at du er allergisk overfor Kineret,
- hvis du noen gang har fått et atypisk, utbredt utslett eller hudavflassing etter å ha tatt Kineret.

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

<u>Stills sykdom</u>
- I sjeldne tilfeller kan pasienter med Stills sykdom, hovedsakelig barn, utvikle lungesykdom, også under behandling med Kineret. Risikoen kan være økt hos pasienter med Downs syndrom (trisomi 21). Symptomer på lungesykdom kan omfatte f.eks. kortpustethet ved lett trening, morgenhoste og pustevansker. Dersom du utvikler tegn på lungesykdom, bør du kontakte helsepersonell så snart som mulig.
- Den alvorlige legemiddelreaksjonen DRESS (legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer) har blitt rapportert i sjeldne tilfeller i forbindelse med Kineretbehandling, hovedsakelig hos barn med Stills sykdom [systemisk juvenil idiopatisk artritt (SJIA)]. Oppsøk medisinsk hjelp umiddelbart hvis du legger merke til et atypisk, utbredt utslett, som kan oppstå i forbindelse med høy kroppstemperatur og forstørrede lymfeknuter.

CAPS

- Noen få tilfeller av systemisk amyloidose (en tilstand der unormale proteiner hoper seg opp i vev og organer) har blitt rapportert hos pasienter med NOMID/CINCA, som først utviklet klumper under huden på injeksjonsstedene (amyloidavleiringer). Disse pasientene hadde brukt høye doser av anakinra i flere år. Symptomer på systemisk amyloidose kan omfatte hevelse (spesielt i beina og anklene), skummende urin, økt eller redusert vannlating, muskelkramper, uforklarlig vekttap, diaré eller forstoppelse, og utmattelse. Snakk med lege dersom du opplever noen av disse symptomene.

Barn og ungdom

- RA: Bruk av Kineret hos barn og ungdom med revmatoid artritt er ikke tilstrekkelig undersøkt, og kan derfor ikke anbefales.
- Covid-19: Bruk av Kineret hos barn og ungdom med covid-19 har ikke blitt undersøkt og kan derfor ikke anbefales.
- CAPS, FMF, Stills sykdom: Kineret anbefales ikke hos barn som er yngre enn 8 måneder, da det ikke finnes tilgjengelige data i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Kineret

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

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

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

Graviditet og amming

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

Kineret har ikke blitt undersøkt hos gravide kvinner. Bruken av Kineret anbefales ikke under graviditet og hos kvinner i fruktbar alder som ikke bruker prevensjonsmidler. Det er viktig at du informerer legen din dersom du er gravid, tror du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Legen din vil diskutere den mulige faren ved å ta Kineret under graviditet.

Det er ikke kjent om anakinra utskilles i morsmelk hos mennesker. Du må ikke amme dersom du bruker Kineret.

Kineret inneholder natrium og polysorbat 80

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

Dette legemidlet inneholder 0,70 mg polysorbat 80 i hver ferdigfylt sprøyte. Dette tilsvarer 1,04 mg/ml. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner. Snakk med legen din hvis du har kjente allergier.

3. Hvordan du bruker Kineret

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

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

Covid-19: den anbefalte dosen er 100 mg injisert under huden (subkutant) daglig i 10 dager.

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

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

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

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

4. Mulige bivirkninger

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

Mulige bivirkninger ligner hverandre uansett om du behandles med Kineret for RA, CAPS, FMF, Stills sykdom eller covid-19.

Kontakt lege umiddelbart dersom noen av følgende bivirkninger oppstår:

- **Alvorlige infeksjoner** som for eksempel pneumoni (lungebetennelse) eller hudinfeksjoner kan forekomme under behandling med Kineret. Symptomer kan være vedvarende høy feber, frysninger, hoste, hodepine og rødhet og ømhet i huden. Vedvarende lav feber, vekttap og vedvarende hoste kan også være tegn på en infeksjon.

- **Alvorlige allergiske reaksjoner** er ikke vanlig. Noen av de følgende bivirkningene kan imidlertid indikere en allergisk reaksjon på Kineret, så ta umiddelbart kontakt med lege hvis dette skjer. Ikke injiser mer Kineret.
  - hevelse i ansikt, tunge eller svelg
  - problemer med å svelge eller puste
  - plutselig følelse av rask puls eller svetting
  - hudkløe eller -utslett

- Legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer **(DRESS)**, den alvorlige hudreaksjonen, har blitt rapportert i sjeldne tilfeller i forbindelse med Kineretbehandling, hovedsakelig hos barn med Stills sykdom (systemisk juvenil idiopatisk artritt). Tegn på DRESS kan omfatte et atypisk, utbredt utslett, som kan oppstå i forbindelse med høy kroppstemperatur og forstørrede lymfeknuter.

Svært vanlige bivirkninger (kan påvirke mer enn 1 av 10 personer):
- Rødhet, hevelser, blåmerker eller kløe på injeksjonsstedet. Disse symptomene er vanligvis milde til moderate og oppstår oftest ved starten av behandlingen.
- Hodepine.
- Økt nivå av totalkolesterol i blodet.

Vanlige bivirkninger (kan påvirke opptil 1 av 10 personer):
- Nøytropeni (lavt antall hvite blodceller) bestemt etter blodtest. Dette kan øke risikoen for infeksjon. Symptomer på infeksjon er blant annet feber eller vondt i halsen.
- Alvorlige infeksjoner som pneumoni (lungebetennelse) eller infeksjoner i huden.
- Lave nivåer av blodplater (trombocytopeni).

Mindre vanlige bivirkninger (kan påvirke opptil 1 av 100 personer):
- Alvorlige allergiske reaksjoner, inkludert hevelser i ansikt, tunge eller svelg, problemer med å svelge eller puste, plutselig rask puls eller svette, kløe eller utslett.
- Forhøyede nivåer av leverenzymer fastsettes etter en blodprøve.

Ikke kjente bivirkninger (hyppigheten kan ikke anslås utifra tilgjengelige data):
- Tegn på leversykdommer som gulhet i huden og øynene, kvalme, tap av matlyst, mørkfarget urin og lysfarget avføring.
- Dersom Kineret injiseres på samme sted gjentatte ganger, er det fare for at det dannes en klump (amyloidavleiring) under huden. Varier injeksjonsstedet for å unngå dette.
- Tegn på atypisk, utbredt utslett, som kan oppstå i forbindelse med høy kroppstemperatur og forstørrede lymfeknuter.

Melding av bivirkninger
Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Kineret

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på boksen og på etiketten etter "Utløpsdato"/"EXP". Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.
Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C). Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Bruk ikke Kineret dersom du tror den kan ha vært fryst. Når en sprøyte er tatt ut av kjøleskapet og har fått romtemperatur (opp til 25 °C), må den enten brukes innen 72 timer eller kastes. Skal ikke settes tilbake i kjøleskapet hvis den har vært oppbevart ved romtemperatur.

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

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

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

Hvordan Kineret ser ut og innholdet i pakningen
Kineret er en klar, fargeløs til hvit injeksjonsvæske som leveres klar til bruk i en ferdigfylt sprøyte. Kan inneholde små mengder delvis gjennomsiktig-til-hvite proteinpartikler. Disse partiklene påvirker ikke kvaliteten til produktet.

Pakninger med 1, 7 eller 28 (multipakninger som inneholder 4 pakker med 7 ferdigfylte sprøyter) ferdigfylte sprøyter.
Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker:
Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
SE-112 76 Stockholm
Sverige

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

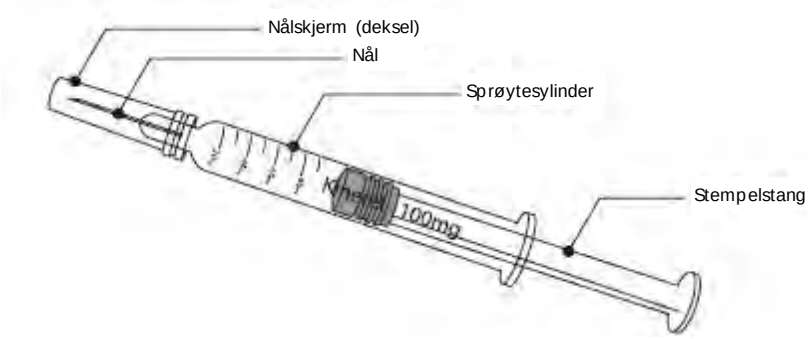
Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det Europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): https://www.ema.europa.eu, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

INSTRUKSJONER FOR Å KLARGJØRE OG GI EN INJEKSJON AV KINERET

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

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

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



Nødvendig utstyr:

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

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

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

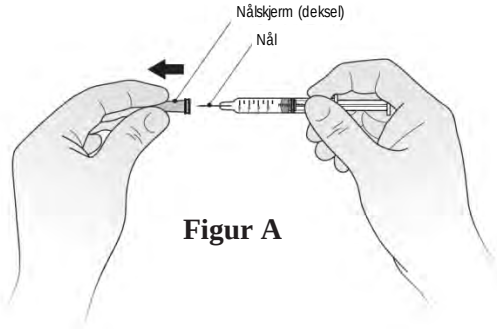
1. Ta Kineret ferdigfylt sprøyte ut av kjøleskapet.
2. Den ferdigfylte sprøyten skal ikke omrystes.
3. Sjekk utløpsdatoen angitt på etiketten til den ferdigfylte sprøyten (Utløpsdato/EXP.:). Bruk ikke innholdet hvis datoen er etter den siste dag av måneden som er påtrykket.
4. Sjekk utseendet til Kineret.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

9. Sørg for at du vet hvilken dose med Kineret legen har foreskrevet: 20 til 90 mg, 100 mg eller høyere.
   - Hvis legen din har foreskrevet en dose på 100 mg, skal du fortsette til avsnittet "**Slik klargjør du en dose på 100 mg**".
   - Hvis legen din har foreskrevet en lavere dose, skal du fortsette til avsnittet "**Slik klargjør du en dose på 20 til 90 mg**".

Slik klargjør du en dose på 100 mg

Før du injiserer Kineret, må du gjøre følgende:

1. Hold i sprøyten, og ta forsiktig beskyttelsen av nålen uten å vri. Trekk beskyttelsen rett av, som vist i **figur A**. Ikke berør nålen eller trykk ned stempelet. Destruer nåledekselet umiddelbart.



Figur A

2. Det kan være en liten luftboble i den ferdigfylte sprøyten. Du behøver ikke å fjerne luftboblen før injisering. Det er ikke farlig å injisere oppløsningen med luftboblen.

3. Du kan nå bruke den ferdigfylte sprøyten slik som beskrevet i avsnittet "**Hvor bør du sette injeksjonen?**" og i avsnittet "**Hvordan setter du injeksjonen?**".

Slik klargjør du en dose på 20 til 90 mg

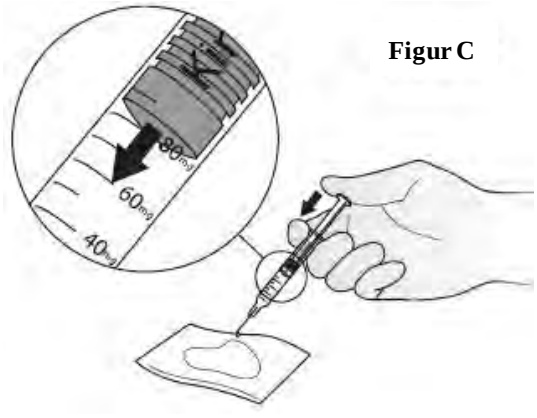
Før du injiserer Kineret, må du gjøre følgende:

1. Hold sprøytesylinderen og fjern forsiktig dekselet fra nålen uten å vri. Trekk rett, som vist i **figur A**. Ikke berør nålen eller skyv stempelet. Destruer nåledekselet umiddelbart.

Figur B

2. Du skal posisjonere sprøyten i én hånd med nålen pekende rett oppover, som vist i **figur B**. Legg tommelen på stempelstangen og skyv langsomt inntil du ser en liten væskedråpe på spissen av nålen.

3. Drei sprøyten slik at nålen nå peker nedover. Plasser et sterilt gasbind eller tørkepapir på en flat overflate og hold sprøyten over den med nålen pekende mot gasbindet eller tørkepapiret, som vist i **figur C**. Pass på at nålen ikke berører gasbindet eller tørkepapiret.



Figur C

4. Legg tommelen din på stempelstangen og skyv langsomt inntil stempelets front har nådd skalamerket for Kineret-dosen. (Legen din skal ha fortalt deg hvilken dose du skal bruke.) Væsken som kommer ut vil absorberes av gasbindet eller tørkepapiret, som vist i **figur C**.

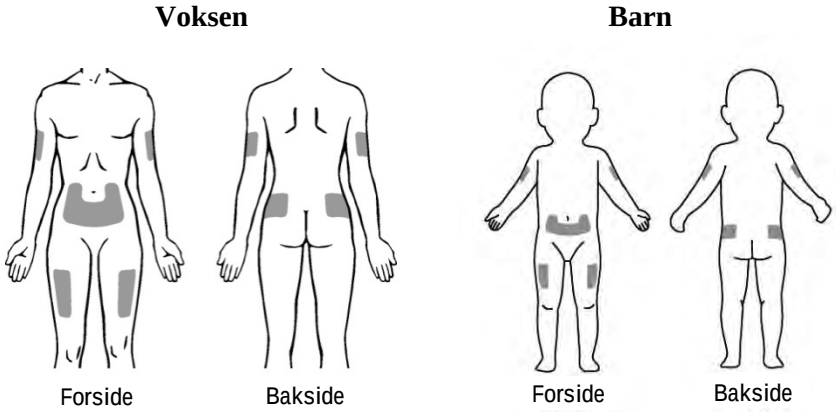
5. Hvis du ikke er i stand til å sette riktig dose, destruer sprøyten og bruk en ny en.

6. Du kan nå bruke den ferdigfylte sprøyten slik som beskrevet i avsnittet "**Hvor bør du sette injeksjonen?**" og "**Hvordan setter du injeksjonen?**".

Hvor bør du sette injeksjonen?

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

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



Figur D

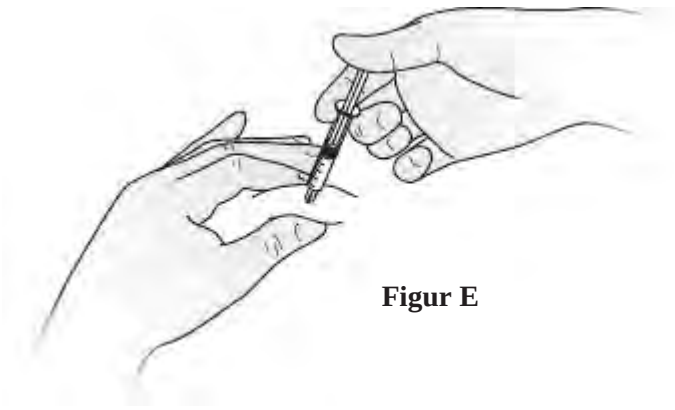
Bytt injeksjonssted hver gang slik at området ikke blir ømt. Hvis andre setter sprøyten for deg, kan de også sette den på baksiden av armene dine.

Hvordan setter du injeksjonen?

1. Desinfiser huden med spritkompressen og løft huden mellom tommel og pekefinger uten å klemme den.

2. Før nålen helt inn i huden, slik sykepleieren eller legen har vist deg.

3. Injiser væsken jevnt og langsomt, hele tiden med huden løftet mellom fingrene, slik som i **figur E**.



Figur E

4. Fjern sprøyten etter at væsken er injisert og slipp deretter huden.

5. Eventuelt ubrukt legemiddel må destrueres. Hver sprøyte skal kun brukes til én injeksjon. Sprøyten skal ikke brukes flere ganger, da dette kan forårsake infeksjon.

Husk

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

Destruering av brukte sprøyter og forbruksvarer

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