

## Kineret<sup>®</sup>

R EF

### Sobi

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 100 mg

Avregistreringsdatum: 2017-10-19 (Tillhandahålls ej) (Klar, färglös till vit lösning)

Immunsuppressiva medel, interleukinhämmare

### Aktiv substans:

Anakinra

### ATC-kod:

L04AC03

För information om det avregistrerade läkemedlet omfattas av Läkemedelsförsäkringen, kontakta Läkemedelsförsäkringen.

Läs mer om avregistrerade läkemedel

**FASS-text:** *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

*Texten är baserad på produktresumé: 28 januari 2016*

## Indikationer

KINERET är indicerad i kombination med metotrexat för behandling av symtom hos vuxna med reumatoid artrit (RA) som svarar otillräckligt på behandling med enbart metotrexat.

## Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne eller mot proteiner från *E. coli*. Kineret får inte användas av patienter med svårt nedsatt njurfunktion ( $CL_{cr} < 30$  ml/minut).

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

## Dosering

Behandling med KINERET bör initieras och övervakas av en specialistläkare som har erfarenhet av diagnostisering och behandling av reumatoid artrit.

### *Dosering*

Den rekommenderade dosen KINERET är 100 mg administrerat subkutant en gång dagligen. Dosen bör ges vid ungefär samma tid varje dag.

### *Äldre (≥65 år)*

Ingen dosjustering är nödvändig. Dosering och administrering är densamma som för vuxna mellan 18 och 64 år.

### *Pediatrisk population (<18 år)*

Effekt för KINERET för barn med reumatoid artrit (JIA) i åldern 0 till 18 år har inte fastställts..

### *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*

Kineret får inte användas för patienter med svårt nedsatt njurfunktion ( $CL_{cr} < 30$  ml/minut). Ingen dosjustering är nödvändig hos patienter med lindrigt nedsatt njurfunktion ( $CL_{cr}$  50 till 80 ml/minut). Då adekvata data saknas bör Kineret användas med försiktighet vid måttligt nedsatt njurfunktion ( $CL_{cr}$  30 till 50 ml/minut).

### *Administreringsätt*

KINERET administreras genom subkutan injektion.

Kineret tillhandahålls färdigt för användning i en förfylld spruta. Den förfyllda sprutan ska inte skakas.

Anvisningar för användning och hantering återfinns.

Injektionsstället bör varieras för att undvika obehag vid injektionsstället. Nedkylning av injektionsstället, uppvärmning av injektionsvätskan, användning av kylpack (före och efter injektion) och användning av topikala kortikosteroider och antihistaminer efter injektion kan lindra tecken och symtom på reaktioner vid injektionsstället.

## **Varningar och försiktighet**

### *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 med patienter med reumatoid artrit och CAPS har övergående förhöjningar av leverenzymen observerats i mindre vanliga fall. Dessa förhöjningar har inte förknippats med tecken eller symtom på hepatocellulär skada. 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 med predisponerade faktorer, t.ex. anamnes med förhöjningar av transaminas, före start av behandling med Kineret. 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%). 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 infektioner har inte utvärderats.

Behandling med Kineret ska inte påbörjas för patienter med aktiva infektioner. Behandling med Kineret ska avbrytas om en allvarlig infektion utvecklas.

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

### *Neutropeni*

KINERET har vanligtvis satts i samband med neutropeni (antal neutrofila granulocyter  $<1,5 \times 10^9/l$ ) i placebokontrollerade studier av reumatoid artrit..

KINERETbehandling bör inte påbörjas hos patienter med neutropeni (antal neutrofila granulocyter  $<1,5 \times 10^9/l$ ). Antalet neutrofila granulocyter bör undersökas innan behandling med KINERET påbörjas och utföras 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 för Kineret för patienter med neutropeni har inte utvärderats.

### *Immunsuppression*

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

### *Vaccinationer*

I en placebokontrollerad klinisk prövning (n=126), påvisades ingen skillnad i antikroppssvaret på antitetanusvaccin mellan den behandlingsgrupp som fick KINERET och den grupp som fick placebo när stelkramps- och difteritoxoidvaccin gavs samtidigt med KINERET. Det finns inga data om effekten av vaccination med andra inaktiverade antigener 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 ( $\geq 65$ år)*

Totalt 752 patienter  $\geq 65$  år, däribland 163 patienter  $\geq 75$  år, studerades i kliniska prövningar. Inga generella skillnader beträffande säkerhet eller effektivitet observerades mellan dessa patienter och yngre patienter. Eftersom det finns en ökad förekomst av infektioner hos den äldre befolkningen i allmänhet, bör försiktighet iakttas vid behandling av äldre patienter.

### *Samtidig behandling med KINERET och TNF-antagonist*

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

Samtidig behandling med KINERET och etanercept eller andra TNF-antagonister rekommenderas inte. Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos om 100 mg, dvs. är näst intill "natriumfritt".

## Interaktioner

Interaktioner mellan KINERET och andra läkemedel har inte undersökts i formella studier. I kliniska prövningar har man inte observerat några interaktioner mellan KINERET och andra läkemedel (inklusive icke-steroida antiinflammatoriska medel, kortikosteroider och DMARDs).

### *Samtidig behandling med KINERET och TNF-antagonist*

I en klinisk studie då underhållsbehandling med metotrexate gavs, 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-antagonist rekommenderas inte.

### *Cytokrom P450-substrat*

Bildningen av CYP450-enzym 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-enzym 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 information om vaccinationer.

## Graviditet

Kategori B:1.

Det finns en begränsad mängd data från användningen av anakinra i gravida kvinnor. Reproduktionsstudier har emellertid genomförts med KINERET på råttor och kaniner, vid doser som är 100 gånger den humana dosen för reumatoid artrit. Dessa studier har inte avslöjat några tecken på nedsatt fertilitet eller fosterskador.

KINERET rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

## Amning

Grupp IVa.

Det är okänt om anakinra/metaboliter utsöndras i bröstmjolk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas.

Användning av KINERET rekommenderas inte till kvinnor som ammar. Amning ska avbrytas under behandling med KINERET.

## Fertilitet

KINERET rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

## Trafik

Ej relevant.

## Biverkningar

I 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 lämnade studier var reaktion vid injektionsstället.

Förekomsten av allvarliga biverkningar vid den rekommenderade dosen av Kineret (100 mg/dag) var 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 neutrofiler förekom oftare hos patienter som fick Kineret jämfört med placebo.

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

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

### Allvarliga infektioner

Förekomsten av allvarliga infektioner i 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.

Det förekom inga dödsfall under studier av reumatoid artrit på grund av allvarliga infektioner.

I kliniska studier och studier 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 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.

#### *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 milda, dvs. antalet vita blodplättar har varit  $>75 \times 10^9/l$ . Mild 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  $<10 \times 10^9/l$ ).

#### *Malignitet*

Patienter med RA kan löpa större risk (i medeltal 2-3 gånger större) att utveckla lymfom. I kliniska prövningar hade visserligen patienter som behandlades med KINERET högre incidens av lymfom än den förväntade incidensen i befolkningen i allmänhet men denna högre incidens överensstämde med de incidenser som rapporterats generellt för RA-patienter.

I kliniska prövningar 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.

#### *Allergiska reaktioner*

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

#### *Immunogenicitet*

I kliniska prövningar var upp till 3% av de vuxna patienterna vid minst ett test under studien seropositiva för antikroppar som kan neutralisera anakinras biologiska effekter. 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 barnpatienterna vid minst ett test under studien seropositiva för antikroppar som kan neutralisera anakinras biologiska effekter.

#### *Hepatiska händelser*

I kliniska studier med patienter med reumatoid artrit har övergående förhöjningar av leverenzymerna observerats i mindre vanliga fall. Dessa förhöjningar har inte förknippats med tecken eller symtom på hepatocellulär skada. 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 med predisponerade faktorer, t.ex. anamnes med förhöjningar av transaminas, före start av behandling med Kineret.

#### *Reaktioner vid injektionsstället*

Den vanligaste och mest genomgående rapporterade behandlingsrelaterade oönskade händelsen förenad med Kineret var reaktioner vid injektionsstället. Majoriteten (95 %) av reaktionerna vid injektionsstället rapporterades som milda 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. 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.

#### *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.

#### *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 Läkemedelsverket, Box 26, 751 03 Uppsala  
Webbplats: [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

## **Överdoser**

Inga dosbegränsande toxiciteter observerades i kliniska studier hos patienter med RA.

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 oönskade händelser i dessa studier visade generellt ingen skillnad mot den i reumatoid artrit-studier.

## **Farmakodynamik**

Anakinra neutraliserar den biologiska aktiviteten hos interleukin-1 $\alpha$  (IL-1 $\alpha$ ) och interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) genom att kompetetivt 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.

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 E<sub>2</sub> och/eller kollagenas.

#### *Klinisk effekt och säkerhet*

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 reumatoid artrit hos patienter som har haft ett otillräckligt svar på behandling med enbart metotrexat (38% jämfört med 22% svarade på behandlingen enligt ACR<sub>20</sub> 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 ledbrösket.

#### *Säkerhet för pediatrika RA (JIA)-patienter*

Kineret studerades i en randomiserad och blindad multicenterprövning med 86 patienter med polyartikulär juvenil reumatoid artrit (JRA, 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) och 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 juvenil reumatoid artrit.

#### *Klinisk effekt och säkerhet*

Säkerheten och effekten av anakinra i kombination med metotrexat har påvisats hos patienter 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 reumatoid artrit hos patienter som har haft ett otillräckligt svar på behandling med enbart metotrexat (38% jämfört med 22% svarade på behandlingen enligt ACR<sub>20</sub> 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 ledbrösket.

## **Farmakokinetik**

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 övåntad ackumulering av anakinra efter dagliga subkutana doser i upp till 24 veckor. Genomsnittliga (SD) uppskattningar av clearance (CL/F) och distributionsvolym (Vd/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.

#### *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.

#### *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).

## **Prekliniska uppgifter**

Hos råttor som fick anakinra i doser upp till 100 ggr dosen för människa, observerades inga effekter på fertiliteten, den tidiga utvecklingen, embryots/fostrets utveckling eller den peri- eller 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 hos varken bakterie- eller däggdjursceller. Anakinra ökade inte förekomsten av kromosomrubbingar eller mikrokärnor i benmärgens celler hos möss. Långtidsstudier har inte utförts för att bedöma den karcinogena potentialen hos 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.

## **Innehåll**

Varje 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.

Citronsyra, vattenfri. Natriumklorid. Dinatriumedetatdihydrat. Polysorbat 80. Natriumhydroxid. Vatten för injektionsvätskor.

## Blandbarhet

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

## Hållbarhet, förvaring och hantering

3 år.

Förvaras i kylskåp (2°C - 8°C).

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen, ljuskänsligt.

Vid ambulatoriskt bruk kan KINERET tas ut ur kylskåpet i 12 timmar vid en temperatur som inte överstiger 25°C, under förutsättning att utgångsdatum inte har passerats. I slutet av denna period får produkten inte läggas tillbaka i kylskåpet utan måste kastas.

Den förfyllda sprutan har ett yttre styvt plastnålhölje som är fäst på ett inre grått nålskydd. Det inre nålskyddet innehåller torrt naturgummi (latexderivat).

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

KINERET är en steril, icke-konserverad lösning. Endast för engångsbruk.

Får ej skakas. Låt den förfyllda sprutan uppnå rumstemperatur innan 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.

Ej använt läkemedel och avfall ska hanteras enligt gällande anvisningar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## Förpackningsinformation

*Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 100 mg Klar, färglös till vit lösning  
0,67 milliliter förfylld spruta (fri prissättning), tillhandahålls för närvarande ej  
7 x 0,67 milliliter förfylld spruta (fri prissättning), tillhandahålls för närvarande ej  
4 x 7 x 0,67 milliliter förfylld spruta (fri prissättning), tillhandahålls för närvarande ej*

Följande produkter har även paralleldistribuerade förpackningar:

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 100 mg