

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Kineret 100 mg/0,67 mL, solution injectable en seringue préremplie.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque seringue graduée préremplie contient 100 mg d'anakinra* pour 0,67 mL (150 mg/mL).

*Antagoniste du récepteur de l'interleukine-1 humaine (r-metHuIL-1ra) produit sur des cellules d'*Escherichia coli* par la technique de l'ADN recombinant.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (injection).

Solution injectable limpide, incolore à légèrement opalescente pouvant contenir des particules translucides à blanches, amorphes, liées au produit.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Polyarthrite rhumatoïde (PR)

Kineret est indiqué dans le traitement des signes et symptômes de la PR en association avec le méthotrexate, chez les adultes dont la réponse au méthotrexate seul n'est pas satisfaisante.

Syndromes de fièvre périodique

Kineret est indiqué dans le traitement des syndromes de fièvre périodique auto-inflammatoire suivants chez les adultes, les adolescents, les enfants et les nourrissons à partir de 8 mois, pesant au moins 10 kg :

Syndromes périodiques associés à la cryopyrine (Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes ou CAPS)

Kineret est indiqué dans le traitement des CAPS, notamment :

- Le syndrome chronique infantile neurologique, cutané et articulaire (CINCA) / la maladie systémique inflammatoire à début néo-natal (NOMID)
- Le syndrome de Muckle-Wells (MWS)
- Le syndrome familial auto-inflammatoire au froid (FCAS)

Fièvre méditerranéenne familiale (FMF)

Kineret est indiqué dans le traitement de la fièvre méditerranéenne familiale (FMF). Kineret doit être administré en association avec la colchicine, s'il y a lieu.

Maladie de Still

Kineret est indiqué chez les adultes, les adolescents, les enfants et les nourrissons à partir de 8 mois, pesant au moins 10 kg, dans le traitement de la maladie de Still, notamment l'arthrite juvénile idiopathique (AJI) systémique et la maladie de Still de l'adulte (MSA), associée à des manifestations systémiques actives d'une intensité modérée à sévère de la maladie, ou en cas d'activité persistante de la maladie après un traitement par des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou des glucocorticoïdes.

Kineret peut être utilisé en monothérapie ou en association avec d'autres anti-inflammatoires et traitements de fond antirhumatismaux (DMARD).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Kineret doit être instauré et surveillé par un médecin spécialiste ayant l'expérience du diagnostic et du traitement de la PR, des CAPS, de la FMF et de la maladie de Still.

Posologie

Polyarthrite rhumatoïde : adultes

La dose recommandée de Kineret est de 100 mg, administrée une fois par jour en injection sous-cutanée. La dose doit être administrée chaque jour, approximativement à la même heure.

Syndromes périodiques associés à la cryopyrine : adultes, adolescents, enfants et nourrissons à partir de 8 mois et pesant au moins 10 kg.

Dose d'attaque

La dose initiale recommandée pour tous les sous-types de syndromes périodiques associés à la cryopyrine est de 1-2 mg/kg/jour par injection sous-cutanée. La réponse thérapeutique se traduit principalement par une réduction des symptômes cliniques, tels que la fièvre, le rash, les douleurs articulaires et les céphalées, mais aussi des marqueurs sériques inflammatoires (taux de CRP/SAA), ou de la survenue d'érythèmes.

Dose d'entretien pour les formes légères de syndromes périodiques associés à la cryopyrine (FCAS, MWS léger)

Les patients sont généralement bien contrôlés en maintenant la dose initiale recommandée (1-2 mg/kg/jour).

Dose d'entretien pour les formes sévères de syndromes périodiques associés à la cryopyrine (MWS et NOMID/CINCA)

Selon la réponse thérapeutique, il peut s'avérer nécessaire d'augmenter la dose après 1 à 2 mois. En cas de syndromes périodiques associés à la cryopyrine sévères, la dose d'entretien est généralement de 3 à 4 mg/kg/jour, dose qui peut être augmentée à 8 mg/kg/jour au maximum.

Outre l'examen des symptômes cliniques et l'analyse des marqueurs inflammatoires dans les formes sévères de CAPS, il est recommandé d'évaluer l'inflammation du SNC, y compris de l'oreille interne (IRM ou scanner, ponction lombaire et audiologie) et des yeux (examen ophtalmologique) après les 3 premiers mois de traitement, puis tous les 6 mois, jusqu'à ce que la dose efficace ait été identifiée. Lorsque les patients sont bien contrôlés sur le plan clinique, le contrôle du SNC et l'évaluation ophtalmologique peuvent être réalisés une fois par an.

FMF

La dose recommandée chez les patients pesant 50 kg ou plus est de 100 mg/jour en injection sous-cutanée. Chez les patients pesant moins de 50 kg, la dose doit être définie en fonction du poids, la dose recommandée étant de 1 à 2 mg/kg/jour.

Maladie de Still

La dose recommandée chez les patients pesant 50 kg ou plus est de 100 mg/jour en injection sous-cutanée. Chez les patients pesant moins de 50 kg, la dose doit être définie en fonction du poids, avec une dose d'attaque de 1 à 2 mg/kg/jour.

La réponse au traitement doit être évaluée au bout de 1 mois : si les manifestations systémiques persistent, la dose pourra être ajustée chez les enfants ou la poursuite du traitement par Kineret devra être réévaluée par le médecin traitant.

Population gériatrique (≥ 65 ans)

Polyarthrite rhumatoïde : aucun ajustement de dose n'est nécessaire. La posologie et le mode d'administration sont identiques à ceux des adultes de 18 à 64 ans.

Syndromes périodiques associés à la cryopyrine : les données sont limitées pour les patients âgés. Aucun ajustement de dose ne devrait être nécessaire.

Maladie de Still : les données sont limitées pour les patients âgés. Aucun ajustement de dose ne devrait être nécessaire.

Population pédiatrique (< 18 ans)

Aucune donnée n'est disponible chez les enfants de moins de 8 mois.

Polyarthrite rhumatoïde : L'efficacité de Kineret chez les enfants souffrant de polyarthrite rhumatoïde (arthrite chronique juvénile) âgés de 0 à 18 ans n'a pas été établie.

Syndromes périodiques associés à la cryopyrine : Chez les enfants et les nourrissons à partir de 8 mois et pesant au moins 10 kg, la posologie et le mode d'administration sont les mêmes que pour les patients adultes souffrant de CAPS ; en fonction du poids.

Fièvre méditerranéenne familiale : chez les enfants pesant moins de 50 kg, la dose sera définie en fonction du poids, la dose recommandée étant de 1 à 2 mg/kg/jour ; les patients pesant 50 kg ou plus recevront une dose de 100 mg/jour. Chez les enfants dont la réponse est insuffisante, la dose pourra être augmentée jusqu'à 4 mg/kg/jour.

Les données disponibles concernant l'efficacité de Kineret chez les enfants âgés de moins de 2 ans atteints de FMF sont limitées.

Maladie de Still : chez les enfants pesant moins de 50 kg, la dose sera définie en fonction du poids, avec une dose d'attaque de 1 à 2 mg/kg/jour ; les patients pesant 50 kg ou plus recevront une dose de 100 mg/jour. Chez les enfants dont la réponse est insuffisante, la dose pourra être augmentée jusqu'à 4 mg/kg/jour.

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire pour les patients souffrant d'une insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh classe B). Kineret doit être utilisé avec prudence chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique sévère.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (CL_{cr} de 60 à 89 mL/minute). Kineret doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (CL_{cr} de 30 à 59 mL/minute). Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ($CL_{cr} < 30$ mL/minute) ou d'insuffisance rénale terminale, y compris ceux sous dialyse, il faudra envisager d'administrer la dose prescrite de Kineret un jour sur deux.

Mode d'administration

Kineret est administré par injection sous-cutanée.

Kineret est présenté en seringue graduée préremplie prête à l'emploi, qui permet d'administrer des doses comprises entre 20 et 100 mg. La dose minimale étant de 20 mg, la seringue n'est pas adaptée aux patients pédiatriques pesant moins de 10 kg. Ne pas secouer la seringue préremplie. Les instructions pour l'utilisation et la manipulation sont indiquées dans la rubrique 6.6.

Il est recommandé d'alterner les sites d'injection afin d'éviter toute gêne au point d'injection. Le refroidissement du site d'injection, le réchauffement du liquide d'injection à température ambiante, l'utilisation de poches de froid (avant et après l'injection), ainsi que l'utilisation de glucocorticoïdes

locaux et d'antihistaminiques après l'injection peuvent atténuer les signes et symptômes liés aux réactions sur le site de l'injection.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1, ou à des protéines dérivant d'*E coli*.

Le traitement par Kineret ne doit pas être administré aux patients souffrant de neutropénie (polynucléaires neutrophiles $< 1,5 \times 10^9/L$) (voir rubrique 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Réactions allergiques

Des réactions allergiques telles que des réactions anaphylactiques et un angioœdème, ont été rapportées dans des cas peu fréquents. La majorité de ces réactions se sont manifestées par des éruptions maculopapuleuses ou urticariennes.

En cas de réaction allergique sévère, l'administration de Kineret doit être interrompue et un traitement approprié doit être instauré.

Événements hépatiques

Dans les études cliniques, des augmentations transitoires des enzymes hépatiques ont été observées. Ces augmentations n'ont pas été associées à des signes et des symptômes de lésion hépatocellulaire, sauf chez un patient atteint d'AJI systémique qui a développé une grave hépatite en lien avec une infection à cytomégalovirus.

Suite à la commercialisation, des événements hépatiques, sans conséquence sur la fonction hépatique, ont été signalés. La majorité des patients concernés étaient traités pour une maladie de Still ou présentaient des facteurs de risques, notamment des antécédents d'augmentation des transaminases. En outre, des cas d'hépatite non infectieuse, y compris des cas occasionnels d'insuffisance hépatique aiguë, ont été signalés chez des patients atteints de la maladie de Still pendant le traitement par Kineret.

Chez les patients atteints de la maladie de Still, les événements hépatiques surviennent principalement pendant le premier mois de traitement par Kineret. Un contrôle de routine des enzymes hépatiques doit être envisagé au cours du premier mois, en particulier si le patient présente des facteurs de prédisposition ou développe des symptômes évocateurs d'une dysfonction hépatique.

L'efficacité et la sécurité de Kineret n'ont pas été évaluées chez les patients dont les taux d'ASAT/ALAT sont 1,5 fois supérieurs ou égaux à la normale.

Infections graves

L'administration de Kineret a été associée à une incidence accrue d'infections graves (1,8 %) par rapport au placebo (0,7 %) chez les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde. Chez un petit nombre de patients asthmatiques, l'incidence d'infections graves chez les patients traités par Kineret (4,5 %) a été supérieure à celle observée chez les patients recevant le placebo (0 %). Ces infections ont principalement été associées aux voies respiratoires.

La sécurité et l'efficacité du traitement par Kineret n'ont pas été évaluées chez les patients souffrant d'infections chroniques et graves.

Le traitement par Kineret ne doit pas être administré aux patients présentant des infections actives. Il doit être interrompu si une infection grave se développe chez les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde. Les patients souffrant de CAPS ou de FMF traités par Kineret présentent un risque de rechute de la maladie à l'arrêt du traitement. Sous étroite surveillance, le traitement par Kineret peut être poursuivi même au cours d'une infection grave.

Le syndrome d'activation macrophagique (SAM) est un trouble connu, engageant le pronostic vital, qui peut survenir chez les patients atteints de la maladie de Still. En cas d'apparition ou de suspicion d'un SAM, une évaluation et un traitement approprié doivent être entrepris dès que possible. Les médecins devront être attentifs aux symptômes d'infection ou à l'aggravation de la maladie de Still, connus pour être des facteurs déclencheurs du SAM. Les données disponibles sont limitées s'agissant de savoir si le traitement par Kineret peut être poursuivi au cours d'infections graves chez les patients atteints de la maladie de Still. Si le traitement par Kineret est poursuivi au cours d'une infection grave pour réduire le risque de poussée de la maladie, une étroite surveillance est nécessaire.

Au cours de l'utilisation post-commercialisation, des cas de SAM ont été signalés chez des patients atteints de la maladie de Still traités par Kineret. Le risque d'apparition spontanée d'un SAM est accru chez les patients atteints de la maladie de Still. Le lien de causalité entre Kineret et le SAM n'a pas été établi.

Kineret doit être prescrit avec prudence chez les patients ayant des antécédents d'infections récurrentes ou des pathologies sous-jacentes prédisposant aux infections.

La sécurité de Kineret n'est pas connue chez les patients présentant une tuberculose latente. Des cas de tuberculose ont été signalés chez les patients recevant plusieurs thérapies biologiques. Des tests de dépistage de la tuberculose latente (conformément aux recommandations locales) doivent être réalisés avant l'initiation d'un traitement par Kineret.

D'autres traitements antirhumatismaux ont été associés à une réactivation de l'hépatite B. Par conséquent, un dépistage de l'hépatite B doit être réalisé conformément aux recommandations publiées, y compris avant de débiter le traitement par Kineret.

Insuffisance rénale

Kineret est éliminé par filtration glomérulaire et métabolisme tubulaire consécutif. La clairance plasmatique de Kineret est donc d'autant plus réduite que la fonction rénale est altérée.

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (CL_{cr} de 60 à 89 mL/minute). Kineret doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (CL_{cr} de 30 à 59 mL/minute). Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ($CL_{cr} < 30$ mL/minute) ou d'insuffisance rénale terminale, y compris ceux sous dialyse, il faudra envisager d'administrer la dose prescrite de Kineret un jour sur deux.

Neutropénie

Dans les études contrôlées contre placebo chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, Kineret a été fréquemment associé à une neutropénie (nombre de polynucléaires neutrophiles [PNN] $< 1,5 \times 10^9/L$) et des cas de neutropénie ont été observés chez les patients atteints de CAPS et de la maladie de Still. Voir la rubrique 4.8 pour plus d'informations.

Le traitement par Kineret ne doit pas être instauré chez les patients présentant une neutropénie (nombre de PNN $< 1,5 \times 10^9/L$). Une numération des polynucléaires neutrophiles est recommandée avant de débiter un traitement par Kineret puis, pendant le traitement, une fois par mois au cours des 6 premiers mois et ensuite tous les trois mois. Chez les patients qui deviennent neutropéniques (nombre de PNN $< 1,5 \times 10^9/L$), le nombre de PNN doit être étroitement surveillé et le traitement par Kineret devra être interrompu. La sécurité et l'efficacité de Kineret n'ont pas été évaluées chez les patients souffrant de neutropénie.

Événements pulmonaires

Au cours de l'utilisation post-commercialisation, des cas de pneumopathie interstitielle diffuse, de protéinose alvéolaire pulmonaire et d'hypertension pulmonaire ont été signalés, principalement chez des patients pédiatriques atteints de la maladie de Still traités par des inhibiteurs de l'IL-6 et de l'IL-1, y compris Kineret. Les patients atteints de trisomie 21 semblent être surreprésentés. Le lien de causalité avec Kineret n'a pas été établi.

Immunosuppression

L'effet du traitement par Kineret sur les pathologies malignes pré-existantes n'a pas été étudié. Il n'est donc pas recommandé d'utiliser Kineret chez des patients atteints d'une pathologie maligne pré-existante.

Pathologies malignes

Les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ont un risque plus élevé (2 à 3 fois supérieur en moyenne) de développer un lymphome. Lors d'études cliniques, bien que l'incidence des lymphomes chez les patients traités par Kineret ait été supérieure à celle rencontrée dans la population générale, ce taux a été comparable à celui généralement rencontré chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde.

Au cours d'études cliniques, l'incidence des pathologies malignes a été la même chez les patients traités par Kineret et chez les patients sous placebo et ne différait pas de celle rencontrée dans la population générale. De plus, au cours des trois années suivant la commercialisation de Kineret, l'incidence globale des pathologies malignes n'a pas augmenté chez les patients traités.

Vaccinations

Lors d'une étude clinique contrôlée versus placebo (n = 126), au cours de laquelle un vaccin antitétanos/diphtérie a été administré pendant le traitement par Kineret, aucune différence n'a été observée entre les groupes traités par Kineret et les groupes traités par le placebo quant à la réponse immunitaire antitétanique. Il n'existe aucune donnée relative aux effets de la vaccination par d'autres antigènes inactivés chez des patients traités par Kineret.

Les effets des vaccins vivants ou la transmission secondaire d'infections par ces vaccins chez les patients recevant Kineret n'ont pas été étudiés. Ainsi, les vaccins vivants ne doivent pas être administrés au cours d'un traitement par Kineret.

Population gériatrique (≥ 65 ans)

Au total 752 patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde de plus de 65 ans, dont 163 patients de plus de 75 ans ont été inclus dans les essais cliniques. Aucune différence globale de tolérance ou d'efficacité n'a été observée entre ces patients et des patients plus jeunes. On possède peu d'expérience en matière de traitement de patients âgés atteints de CAPS, de FMF et de la maladie de Still. En raison d'une incidence plus élevée des infections dans la population âgée en général, le traitement devra être instauré avec prudence chez le sujet âgé.

Traitement concomitant par Kineret et anti-TNF- α

Chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, l'administration concomitante de Kineret et d'éta nercept a été associée à une augmentation du risque d'infections graves et de neutropénies par rapport à l'administration d'éta nercept seul. Cette association n'a pas montré de majoration du bénéfice clinique.

L'association de Kineret et d'éta nercept ou d'autres anti-TNF- α n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose de 100 mg, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction entre Kineret et d'autres médicaments n'a été réalisée. Lors des essais cliniques, aucune interaction entre Kineret et d'autres médicaments (dont les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les glucocorticoïdes et les traitements de fond de la polyarthrite rhumatoïde [DMARD]) n'a été observée.

Traitement concomitant par Kineret et anti-TNF- α

Au cours d'un essai clinique mené chez des patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde recevant du méthotrexate, les taux d'infections graves (7 %) et de neutropénies observés chez les patients traités par Kineret et étanercept étaient plus élevés que ceux observés chez les patients recevant l'étanercept seul. Ces taux étaient également plus élevés que ceux observés dans les essais cliniques antérieurs, réalisés avec Kineret seul. L'association de Kineret et d'étanercept n'a pas entraîné de majoration du bénéfice clinique.

L'association de Kineret et d'étanercept ou de tout autre antagoniste du TNF- α n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Substrats du cytochrome P450

Au cours d'une inflammation chronique, les taux accrus de cytokines (par ex. IL-1) inhibent la formation d'enzymes CYP450. Une normalisation de la formation d'enzymes CYP450 peut être attendue lors d'un traitement avec un antagoniste du récepteur IL-1, tel que l'anakinra. Une conséquence clinique peut être attendue pour les substrats de CYP450 ayant un index thérapeutique étroit (par ex. warfarine et phénytoïne). Au début et à la fin du traitement par Kineret, il peut être pertinent d'envisager un suivi thérapeutique de l'effet ou de la concentration de ces types de médicaments. En outre, il sera peut-être nécessaire d'adapter la dose individuelle de médicament.

Pour les informations concernant la vaccination, voir la rubrique 4.4.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il existe des données limitées sur l'utilisation d'anakinra chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de l'anakinra pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Allaitement

On ne sait pas si l'anakinra/ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement avec Kineret.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sans objet.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Dans les études contrôlées contre placebo menées sur des patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde, les réactions indésirables les plus fréquemment rapportées avec Kineret ont été des réactions au point d'injection (RPI), d'intensité légère à modérée chez la majorité des patients. La réaction au point d'injection a constitué le motif le plus fréquent de sortie d'étude chez les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde traités par Kineret. L'incidence des réactions indésirables graves chez les patients traités avec la dose recommandée de Kineret (100 mg/jour) a été comparable à celle constatée dans le groupe placebo (7,1 % vs 6,5 % dans le groupe placebo).

L'incidence des infections graves a été plus élevée chez les patients traités par Kineret par rapport aux patients sous placebo (1,8 % vs 0,7 %). Une réduction du nombre de PNN a été plus fréquemment observée chez les patients traités par Kineret que chez ceux sous placebo.

Les données relatives aux réactions indésirables obtenues pour les patients souffrant de CAPS reposent sur une étude ouverte portant sur 43 patients souffrant de NOMID/CINCA traités par Kineret pendant 5 ans, soit une exposition totale à Kineret de 159,8 années-patient. Au cours de l'étude de 5 ans, 14 patients (32,6 %) ont signalé 24 événements graves. Onze événements graves constatés chez 4 (9,3 %) patients ont été considérés comme associés à Kineret. Aucun patient n'a interrompu le traitement par Kineret en raison des événements indésirables.

Les données relatives aux événements indésirables observés chez les patients atteints de la maladie de Still reposent sur une étude contrôlée contre placebo, menée partiellement en ouvert et partiellement en aveugle chez 15 patients atteints d'AJI systémique traités pendant une durée allant jusqu'à 1,5 an. Par ailleurs, les événements indésirables déclarés et les études publiées après la commercialisation ont été inclus comme sources de données complémentaires.

Les données relatives aux événements indésirables observés chez les patients atteints de FMF reposent sur les événements indésirables déclarés et les études publiées après la commercialisation.

Aucun élément provenant de ces études ou des notifications d'effets indésirables post-commercialisation n'indique que le profil de sécurité global, chez les patients atteints de CAPS, de FMF ou de la maladie de Still, serait différent de celui observé chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, à l'exception du risque de survenue d'un SAM chez les patients atteints de la maladie de Still. Le tableau des effets indésirables ci-dessous concerne donc le traitement par Kineret administré aux patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, de CAPS, de FMF et de la maladie de Still.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les réactions indésirables sont classées selon la catégorie de fréquence et la classe de systèmes d'organes MedDRA. Les catégories de fréquences sont définies à l'aide de la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les réactions indésirables sont présentées par ordre de gravité décroissante.

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Infections graves
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Neutropénie Thrombopénie
Affections du système immunitaire	Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Réactions allergiques comprenant réactions anaphylactiques, angioœdème, urticaire et prurit
Affections du système nerveux	Très fréquent ($\geq 1/10$)	Céphalées
Affections hépatobiliaires	Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Augmentation des enzymes hépatiques
	Indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)	Hépatite non infectieuse
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent ($\geq 1/10$)	Réaction au site d'injection
	Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Rash
Investigations	Très fréquent ($\geq 1/10$)	Augmentation de la cholestérolémie

Infections graves

L'incidence des infections graves dans les études sur la polyarthrite rhumatoïde à la posologie recommandée (100 mg/jour) a été de 1,8 % chez les patients traités par Kineret et de 0,7 % chez les patients sous placebo. Sur une période d'observation de trois ans, le taux d'infections graves est resté stable. Les infections rapportées ont été principalement bactériennes, telles que cellulites, pneumonies et infections ostéo-articulaires. La plupart des patients ont continué le traitement à l'étude après guérison de l'infection.

Chez 43 patients souffrant de CAPS suivis jusqu'à 5 ans, la fréquence des infections graves était de 0,1/an, les plus fréquentes étant la pneumonie et la gastro-entérite. Un seul patient a interrompu Kineret temporairement, tous les autres ayant poursuivi leur traitement par Kineret pendant l'infection.

Parmi les 15 patients atteints d'AJI systémique suivis sur une durée allant jusqu'à 1,5 an, un patient a développé une grave hépatite en lien avec une infection à cytomégalovirus. Aucun élément provenant de l'expérience post-commercialisation n'indique que la nature ou la sévérité des infections, chez les patients atteints de la maladie de Still, seraient différentes de celles observées chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ou de CAPS.

Au cours des études cliniques et de l'utilisation post-commercialisation, de rares cas d'infections opportunistes incluant des infections fongiques, mycobactériennes, bactériennes et virales ont été observées. Ces infections ont été retrouvées quels que soient les organes concernés, chez des patients recevant Kineret seul ou en association avec des agents immunosuppresseurs.

Neutropénie

Dans les études sur la polyarthrite rhumatoïde contrôlées versus placebo, le traitement par Kineret a été associé à de faibles diminutions des valeurs moyennes obtenues pour la numération leucocytaire totale et pour le nombre de polynucléaires neutrophiles (PNN). Une neutropénie ($PNN < 1,5 \times 10^9/L$) a été observée chez 2,4 % des patients traités par Kineret contre 0,4 % des patients sous placebo. Aucun de ces patients n'a subi d'infection grave associée à la neutropénie.

Chez 43 patients atteints de CAPS suivis jusqu'à 5 ans, une neutropénie a été signalée chez 2 patients. Les deux épisodes de neutropénie se sont résolus dans le temps, sans interruption du traitement par Kineret.

Parmi les 15 patients atteints d'AJI systémique suivis sur une durée allant jusqu'à 1,5 an, un cas de neutropénie transitoire a été signalé.

Thrombopénie

Au cours des études cliniques conduites chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, une thrombopénie a été rapportée chez 1,9 % des patients traités contre 0,3 % dans le groupe placebo. La thrombopénie était légère, c'est-à-dire avec une numération plaquettaire $> 75 \times 10^9/L$. Une thrombopénie légère a également été observée chez les patients atteints de CAPS.

Au cours de l'utilisation post-marketing de Kineret, des cas de thrombopénie ont été rapportés, dont occasionnellement des cas de thrombopénie grave (c'est-à-dire avec une numération plaquettaire $< 10 \times 10^9/L$).

Réactions allergiques

Des réactions allergiques, comprenant réactions anaphylactiques, angioœdème, urticaire, rash et prurit, ont été rapportées dans des cas peu fréquents avec Kineret. La majorité de ces réactions étaient de nature maculopapulaire ou urticaire.

Chez 43 patients atteints de CAPS suivis jusqu'à 5 ans, aucun événement allergique grave n'a été notifié et aucun événement n'a nécessité l'interruption du traitement par Kineret.

Parmi les 15 patients atteints d'AJI systémique suivis sur une durée allant jusqu'à 1,5 an, aucun événement allergique grave n'a été notifié et aucun événement n'a nécessité l'interruption du traitement par Kineret.

Parmi les 12 patients atteints de FMF traités pendant 4 mois par Kineret au cours d'une étude contrôlée randomisée qui a été publiée, aucun événement allergique n'a été décrit comme étant grave et aucun événement n'a nécessité l'interruption du traitement par Kineret.

Immunogénicité

Lors des essais cliniques sur la polyarthrite rhumatoïde, jusqu'à 3% des patients adultes ont présenté une sérologie positive aux anticorps neutralisants anti-anakinra, au moins une fois durant l'étude. L'apparition des anticorps a été transitoire et n'a pas été associée à des effets cliniques indésirables ou à une diminution de l'efficacité. De plus, dans un essai clinique mené en pédiatrie, 6 % des 86 patients atteints d'AJI, n'incluant aucun des 15 patients atteints du sous-type systémique de l'AJI, ont présenté une sérologie positive aux anticorps neutralisants anti-anakinra au moins une fois durant l'étude.

La majorité des patients souffrant de CAPS participant à l'étude 03-AR-0298 ont développé des anticorps dirigés contre l'anakinra. Cela n'a pas été associé à des effets cliniquement significatifs sur la pharmacocinétique, l'efficacité ou la sécurité.

Événements hépatiques

Dans les études cliniques, des augmentations transitoires des enzymes hépatiques ont été observées. Ces augmentations n'ont pas été associées à des signes et des symptômes de lésion hépatocellulaire, sauf chez un patient atteint d'AJI systémique qui a développé une grave hépatite en lien avec une infection à cytomégalovirus.

Suite à la commercialisation, des cas post-marketing d'hépatites non infectieuses isolés ont été notifiés. Les événements hépatiques observés au cours de l'utilisation post-marketing ont été principalement signalés chez des patients traités pour une maladie de Still et chez des patients présentant des facteurs de risques, notamment des antécédents d'augmentation des transaminases, avant le début du traitement par Kineret.

Réactions au point d'injection

Les RPI apparaissent généralement dans les 2 semaines suivant le début du traitement et disparaissent sous 4 à 6 semaines. La survenue de RPI chez des patients exempts de cette réaction a été peu fréquente après le premier mois de traitement.

Chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, l'effet indésirable, lié au traitement par Kineret, rapporté le plus fréquemment et le plus régulièrement a été la RPI. La majorité des RPI (95 %) rapportées étaient d'intensité légère à modérée. Celles-ci se caractérisaient généralement par une ou plusieurs des manifestations suivantes : érythème, ecchymoses, inflammation et douleur. À la posologie de 100 mg/jour, 71 % des patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde ont développé une RPI versus 28 % des patients sous placebo.

Parmi les 43 patients atteints de CAPS suivis jusqu'à 5 ans, aucun n'a interrompu, définitivement ou temporairement, le traitement par Kineret en raison de réactions sur le site d'injection.

Parmi les 15 patients atteints d'AJI systémique suivis sur une durée allant jusqu'à 1,5 an, l'effet indésirable lié au traitement par Kineret rapporté le plus fréquemment et le plus régulièrement a été la RPI. L'un des 15 patients a arrêté le traitement en raison des RPI.

Chez les patients atteints de FMF, la nature et la fréquence des RPI sont similaires à celles des RPI observées dans le cadre de la polyarthrite rhumatoïde et de l'AJI systémique. Des arrêts du traitement en raison de RPI ont également eu lieu chez des patients atteints de FMF.

Augmentation de la cholestérolémie

Au cours des études cliniques conduites chez 775 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et traités par doses quotidiennes de Kineret de 30 mg, 75 mg, 150 mg, 1 mg/kg ou 2 mg/kg, une augmentation, non dose-dépendante, de 2,4 % à 5,3 % du taux de cholestérol total a été observée deux semaines après le début du traitement par Kineret. Une augmentation similaire a également été observée après 24 semaines de traitement. Le traitement par placebo (n = 213) a entraîné une baisse d'environ 2,2 % du taux de cholestérol total à la semaine 2 et de 2,3 % à la semaine 24. Aucune donnée n'est disponible concernant le cholestérol LDL ou HDL.

Population pédiatrique

Kineret a été étudié jusqu'à 5 ans chez 36 patients atteints de CAPS, 15 patients atteints d'AJI systémique et 71 patients atteints d'autres formes d'AJI, âgés de 8 mois à moins de 18 ans. Hormis les infections et leurs symptômes, qui ont été signalés plus fréquemment chez les patients de moins de 2 ans, le profil de sécurité était similaire dans toutes les tranches d'âge pédiatriques. Le profil de sécurité s'est révélé similaire chez les patients pédiatriques et adultes. Aucune nouvelle réaction indésirable cliniquement significative n'a été observée.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Aucune toxicité dose-dépendante n'a été observée pendant les études cliniques.

Au cours des études réalisées dans le syndrome septique, 1 015 patients ont reçu Kineret à des doses allant jusqu'à 2 mg/kg/heure i.v. (~35 fois la dose recommandée pour la polyarthrite rhumatoïde) pendant une période de traitement de 72 heures. Le profil de tolérance évalué au cours de ces études ne montre globalement aucune différence par rapport à celui observé lors des études réalisées dans la polyarthrite rhumatoïde.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : immunosuppresseurs, inhibiteurs de l'interleukine,
Code ATC : L04AC03

Mécanisme d'action

L'anakinra neutralise l'activité biologique de l'interleukine-1 α (IL-1 α) et de l'interleukine-1 β (IL-1 β) par inhibition compétitive de la liaison de l'IL-1 à son récepteur de type I (IL-1RI). L'interleukine-1 (IL-1) est une cytokine pro-inflammatoire majeure intervenant dans la médiation de nombreuses réponses cellulaires, notamment celles jouant un rôle important dans l'inflammation synoviale.

Effets pharmacodynamiques

L'IL-1 est présente dans le plasma et le liquide synovial des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et une corrélation a été rapportée entre les concentrations plasmatiques d'IL-1 et l'activité de la maladie.

L'anakinra inhibe les réponses induites par l'IL-1 in vitro, y compris la production de monoxyde d'azote et de prostaglandine E₂ et/ou celle de collagénase par les cellules synoviales, les fibroblastes et les chondrocytes.

Des mutations spontanées du gène CIAS1/NLRP3 ont été observées chez une majorité de patients souffrant de CAPS. Le gène CIAS1/NLRP3 encode la cryopyrine, un composant de l'inflammasome. L'activation de l'inflammasome entraîne une maturation protéolytique et la sécrétion d'IL-1 β , qui présente un large spectre d'effets, notamment une inflammation systémique. Les patients souffrant de

CAPS non traités présentent des taux de CRP, SAA et IL-6 élevés par rapport aux taux sériques normaux. L'administration de Kineret entraîne une diminution des substrats en phase aiguë et une diminution du taux de l'expression d'IL-6. Des taux de protéine moindres en phase aiguë sont retrouvés dans les premières semaines de traitement.

Chez les patients atteints de FMF, la mutation du gène MEFV codant pour la pyrine conduit à un dysfonctionnement et une surproduction de l'interleukine-1 β (IL-1 β) dans l'inflammasome de la FMF. La FMF non traitée est caractérisée par une augmentation des taux de CRP et de SAA. L'administration de Kineret entraîne une diminution des substrats en phase aiguë (CRP et SAA, par exemple).

Outre les divers degrés d'arthrite présents, la maladie de Still se caractérise par des manifestations inflammatoires systémiques telles que pics de fièvre, éruptions cutanées, hépatosplénomégalie, sérosité et élévation des protéines de phase aiguë induite par l'activité de l'IL-1. Au niveau systémique, l'IL-1 est connue pour provoquer la réponse fébrile hypothalamique et pour favoriser l'hyperalgie. Le rôle de l'IL-1 dans la pathogenèse de la maladie de Still a été démontré par des études *ex vivo* et des études d'expression de gènes.

Efficacité et sécurité cliniques pour la polyarthrite rhumatoïde

La sécurité et l'efficacité de l'anakinra associé au méthotrexate ont été démontrées chez 1 790 patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde, âgés de 18 ans ou plus et présentant des degrés différents de sévérité de la maladie.

Une réponse clinique à l'anakinra apparaît généralement dans les 2 semaines suivant l'instauration du traitement et s'est maintenue lors de la poursuite du traitement. La réponse clinique maximale est généralement observée dans les 12 semaines suivant le début du traitement.

L'association d'anakinra et de méthotrexate a montré une réduction statistiquement et cliniquement significative de la sévérité des signes et symptômes de la polyarthrite rhumatoïde chez les patients qui avaient manifesté une réponse non satisfaisante au méthotrexate seul (38 % vs 22 % de répondeurs selon les critères ACR₂₀). Des améliorations significatives sont observées au niveau de la douleur, du nombre d'articulations douloureuses, de la fonction physique (score HAQ), des marqueurs biologiques de l'inflammation ainsi que pour l'évaluation globale par le patient et le médecin.

Des examens radiologiques effectués dans le cadre d'une étude clinique avec anakinra n'ont montré aucun effet délétère sur les cartilages articulaires.

Efficacité et sécurité cliniques pour les CAPS

La sécurité et l'efficacité de Kineret ont été démontrées chez les patients souffrant de CAPS à divers degrés de gravité. Dans une étude clinique portant sur 43 patients adultes et pédiatriques (36 patients de 8 mois à moins de 18 ans) souffrant de CAPS sévères (NOMID/CINCA et MWS), une réponse clinique à l'anakinra a été observée dans les 10 jours suivant le début du traitement chez tous les patients et elle s'est maintenue pendant 5 ans lors de l'administration continue de Kineret.

Le traitement par Kineret diminue significativement les manifestations du CAPS, en particulier les symptômes fréquents tels que la fièvre, le rash, la douleur articulaire, les céphalées, la fatigue et les yeux rouges. Une diminution rapide et soutenue des taux des biomarqueurs inflammatoires, taux sériques d'amyloïde A (SAA), de protéine C-réactive (CRP) et la vitesse de sédimentation des érythrocytes (ESR), ainsi qu'une normalisation des changements hématologiques inflammatoires ont été observées. Dans la forme sévère des CAPS, le traitement au long cours améliore les manifestations inflammatoires systémiques au niveau des yeux, de l'oreille interne et du SNC. L'acuité sonore et visuelle ne s'est pas détériorée davantage au cours du traitement par anakinra.

L'analyse des EI se manifestant au cours du traitement, en fonction de la présence de la mutation du gène CIAS1, a démontré qu'il n'y avait aucune différence majeure entre les groupes CIAS1 et non-CIAS1 en termes de taux de notification des EI, à savoir respectivement 7,4 et 9,2. Des taux similaires ont été obtenus quelle que soit la classe système-organe, sauf pour les troubles oculaires, avec 55 EI

(taux de 0,5), dont 35 hyperémies oculaires (pouvant également être un symptôme de CAPS) dans le groupe CIAS1 et 4 EI dans le groupe non-CIAS1 (taux de 0,1).

Efficacité et sécurité cliniques pour la FMF

La sécurité et l'efficacité de Kineret dans le traitement des patients atteints de FMF résistante à la colchicine ont été démontrées au cours d'une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, avec une période de traitement de 4 mois, qui a été publiée. Les critères d'efficacité primaires étaient le nombre mensuel de poussées et le nombre de patients présentant un nombre moyen de poussées mensuelles < 1. Au total, 25 patients atteints de FMF résistante à la colchicine ont été inclus ; 12 ont été randomisés dans le groupe traité par Kineret et 13 dans le groupe placebo. Le nombre moyen de poussées par patient et par mois a été significativement plus faible chez les patients traités par Kineret (1,7) que chez ceux ayant reçu le placebo (3,5). Le nombre de patients ayant présenté < 1 poussée par mois a été significativement supérieur dans le groupe traité par Kineret (6 patients, contre zéro dans le groupe placebo).

D'autres données publiées concernant des patients atteints de FMF, intolérants à la colchicine ou présentant une FMF résistante à la colchicine, montrent que l'effet clinique de Kineret est manifeste, tant au niveau des symptômes cliniques des poussées qu'au niveau de la diminution des taux des marqueurs inflammatoires, tels que la CRP et le SAA. Dans les études publiées, le profil de sécurité de l'anakinra chez les patients atteints de FMF a été généralement similaire à celui observé dans les autres indications.

Efficacité et sécurité cliniques pour la maladie de Still

La sécurité et l'efficacité ont été démontrées au cours d'une étude contrôlée randomisée publiée menée chez 24 patients atteints d'AJI systémique traités par Kineret pendant une durée allant jusqu'à 1 an. Après une phase en aveugle de 1 mois, 8 des 12 patients du groupe traité par Kineret ont été identifiés comme répondeurs selon les critères modifiés ACRpedi30, comparé à 1 patient sur 12 dans le groupe placebo. Lors de cette même évaluation, 7 des 12 patients du groupe traité par Kineret ont été classés comme présentant une réponse ACRpedi50 et 5 sur 12 une réponse ACRpedi70, versus zéro dans le groupe placebo. Seize patients ont terminés la phase en ouvert consécutive et sur les 7 répondeurs au mois 12, 6 avaient arrêté le traitement par glucocorticoïde et 5 présentaient une maladie inactive.

Dans une étude de cohorte observationnelle, non contrôlée, prospective, publiée, portant sur 20 patients atteints d'AJI systémique nouvellement apparue, Kineret a été utilisé comme traitement initial après échec des AINS (absence de réponse), mais avant utilisation de traitements de fond (DMARD), de glucocorticoïdes systémiques ou d'autres agents biologiques. Le traitement par Kineret a conduit à une normalisation de la température corporelle chez 18 des 20 patients. Lors du suivi à 1 an, 18 des 20 patients présentaient au moins une réponse ACRpedi70 adaptée et 17 des 20 patients avaient atteint une réponse ACRpedi90 adaptée et présentaient une maladie inactive.

La sécurité et l'efficacité de Kineret comparé au DMARD ont été décrites dans le cadre d'une étude en ouvert, randomisée, multicentrique, publiée, menée sur 24 semaines chez 22 patients atteints de MSA réfractaire corticodépendante. À la semaine 24, 6 des 12 patients sous anakinra étaient en rémission, versus 2 des 10 patients sous DMARD. Au cours de la phase d'extension en ouvert, le switch de traitement ou l'ajout du médicament comparateur était possible en l'absence d'amélioration dans les 24 semaines. Dix-sept patients ont terminés la phase d'extension en ouvert (semaine 52), parmi lesquels 7 des 14 patients traités par Kineret et 2 des 3 patients sous DMARD étaient en rémission à ce stade.

D'autres données publiées dans le cadre de la maladie de Still indiquent que Kineret induit une résolution rapide des manifestations systémiques telles que la fièvre, les éruptions cutanées et l'élévation des protéines de phase aiguë. Dans de nombreux cas, les doses de glucocorticoïde peuvent être réduites après l'instauration du traitement par Kineret.

Population pédiatrique

Dans l'ensemble, le profil d'efficacité et de sécurité de Kineret est comparable chez les patients adultes et pédiatriques souffrant de CAPS ou de la maladie de Still.

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Kineret dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique souffrant de CAPS et de polyarthrite rhumatoïde (arthrite chronique juvénile idiopathique) (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant sur l'usage pédiatrique).

Sécurité dans la population pédiatrique souffrant de polyarthrite rhumatoïde (arthrite juvénile idiopathique)

Kineret a été étudié dans un essai multicentrique, randomisé, en aveugle portant sur 86 patients présentant une forme polyarticulaire d'AJI (âges : 2 à 17 ans) traités par une dose quotidienne de 1 mg/kg par voie sous-cutanée, et pouvant aller jusqu'à une dose maximale de 100 mg. Les 50 patients qui ont présenté une réponse clinique après un cycle en ouvert de 12 semaines ont été randomisés dans les groupes Kineret (25 patients) ou placebo (25 patients) et se sont vus administrer le traitement quotidiennement pendant 16 semaines supplémentaires. Un sous-ensemble de ces patients a poursuivi le traitement ouvert par Kineret pendant 1 année dans le cadre d'une étude d'extension. Un profil d'événements indésirables similaire à celui observé chez les patients adultes souffrant de polyarthrite rhumatoïde a été rapporté dans ces études. Ces données sont jugées insuffisantes pour démontrer l'efficacité de Kineret dans le traitement de l'AJI. Par conséquent, Kineret n'est pas recommandé dans cette indication.

Immunogénicité

Voir rubrique 4.8

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La biodisponibilité absolue de l'anakinra après injection de 70 mg en bolus sous-cutané chez des volontaires sains (n = 11) est de 95 %. Après injection sous-cutanée, le processus d'absorption est le facteur limitant de l'élimination plasmatique de l'anakinra. Chez les sujets atteints de polyarthrite rhumatoïde, les concentrations plasmatiques maximales d'anakinra ont été observées 3 à 7 heures après administration sous-cutanée de doses cliniquement pertinentes (1 à 2 mg/kg ; n = 18). La concentration plasmatique diminue sans phase de distribution discernable et la demi-vie terminale d'élimination a été comprise entre 4 et 6 heures. Chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, aucune accumulation inattendue d'anakinra n'a été observée après administration de doses sous-cutanées quotidiennes jusqu'à 24 semaines de traitement. L'estimation moyenne (ET) de la clairance (CL/F) et le volume de distribution (Vd/F) obtenus par analyse des données de populations obtenues dans le cadre de deux études PK menées sur 35 patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde étaient respectivement de 105 (27) mL/min et 18,5 (11) L. Les données obtenues chez l'homme et l'animal ont montré que les reins représentaient le principal organe responsable de l'élimination de l'anakinra. Chez les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde, la clairance d'anakinra a augmenté en fonction de la clairance de la créatinine.

L'influence des paramètres démographiques sur la pharmacocinétique de l'anakinra a été étudiée au moyen d'une analyse pharmacocinétique de population comprenant 341 patients ayant reçu quotidiennement une injection sous-cutanée d'anakinra à des doses de 30, 75 et 150 mg jusqu'à 24 semaines de traitement. La clairance estimée de l'anakinra augmente avec l'augmentation de la clairance de la créatinine et du poids corporel. L'analyse pharmacocinétique de population a montré que la clairance plasmatique moyenne après administration en bolus sous-cutané a été d'environ 14 % plus élevée chez les hommes que chez les femmes et d'environ 10 % plus élevée chez les sujets de moins de 65 ans comparés à ceux de plus de 65 ans. Cependant, après ajustement en fonction de la clairance de la créatinine et du poids corporel, la clairance plasmatique moyenne n'était significativement modifiée en fonction du sexe et de l'âge. Aucun ajustement de dose n'est nécessaire en fonction de l'âge et du sexe.

En général, les données pharmacocinétiques des patients souffrant de CAPS sont similaires à celles des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Chez les patients souffrant de CAPS, une linéarité approximative de la dose, qui a légèrement tendance à être supérieure à la hausse proportionnelle, a été observée. On manque de données pharmacocinétiques chez les enfants de moins de 4 ans, mais on

dispose d'une expérience clinique à partir de 8 mois. Lorsque le traitement est débuté à la dose quotidienne recommandée de 1-2 mg/kg, aucune préoccupation de sécurité n'a été identifiée. On manque de données pharmacocinétiques pour les patients atteints de CAPS plus âgés. Le passage dans le liquide céphalorachidien a été démontré.

Chez les patients atteints d'AJI systémique, la concentration médiane à l'état d'équilibre de l'anakinra, normalisée selon la dose, sur 28 semaines a été comparable à celle observée chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde.

Insuffisance hépatique

Une étude a été menée sur 12 patients souffrant d'insuffisance hépatique (stade B de la classification de Child-Pugh) à qui l'on a administré une dose unique de 1 mg/kg par voie intraveineuse. Les paramètres pharmacocinétiques n'ont pas été substantiellement différents de ceux des volontaires sains, hormis une diminution de la clairance d'environ 30 % par rapport aux données d'une étude menée sur des volontaires sains. Une diminution correspondante de la clairance de la créatinine a été observée au sein de la population présentant une insuffisance hépatique. En conséquence, la diminution de la clairance de l'anakinra peut vraisemblablement s'expliquer par une diminution de la fonction rénale dans cette population. Ces données étayaient le fait qu'aucun ajustement de dose n'est nécessaire pour les patients souffrant d'une insuffisance hépatique de stade B de la classification de Child-Pugh. Voir rubrique 4.2.

Insuffisance rénale

La clairance plasmatique moyenne de Kineret chez les sujets souffrant d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine comprise entre 50 et 80 mL/min) et modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 49 mL/min) a été respectivement réduite de 16 % et 50 %. En cas d'insuffisance rénale sévère et au stade final de la maladie rénale (clairance de la créatinine < 30 mL/min), la clairance plasmatique moyenne a respectivement diminué de 70 % et 75 %. Moins de 2,5 % de la dose administrée de Kineret a été éliminée par hémodialyse ou dialyse péritonéale ambulatoire continue. Ces données étayaient le fait qu'aucun ajustement de dose n'est nécessaire pour les patients présentant une insuffisance rénale légère (CLCr 50 à 80 mL/min). Voir rubrique 4.2.

5.3 Données de sécurité préclinique

Aucun effet de l'anakinra sur la fertilité, le développement précoce, le développement embryo-foetal, ou sur le développement péri- et postnatal n'a été observé chez le rat à des doses jusqu'à 100 fois supérieures à la dose thérapeutique humaine (2 mg/kg/jour). Aucun effet n'a été observé sur le développement embryo-foetal chez le lapin à des doses 100 fois supérieures à la dose thérapeutique humaine.

Dans le cadre d'une batterie standard de tests détectant les dommages à l'ADN, l'anakinra n'a induit aucune mutation géniques sur bactéries ou sur cellules de mammifères. De même, chez la souris, l'anakinra n'a pas augmenté l'incidence des anomalies chromosomiques ou des micronoyaux dans les cellules de la moelle osseuse chez la souris. Aucune étude à long terme n'a été conduite pour évaluer le potentiel cancérogène de l'anakinra. Les données observées chez la souris surexprimant l'IL-1ra et chez la souris mutante n'exprimant pas l'IL-1ra n'ont pas indiqué un risque accru de développement tumoral.

Une étude spécifique d'interaction toxicologique et toxicocinétique chez le rat n'a révélé aucune modification du profil toxicologique ou pharmacocinétique du méthotrexate liée à l'administration concomitante de Kineret.

Des rats juvéniles traités à des doses jusqu'à 100 fois supérieures à la dose thérapeutique humaine depuis le jour 7 post-parturition jusqu'à l'adolescence n'ont présenté aucun signe d'effets indésirables du traitement.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Acide citrique, anhydre
Chlorure de sodium
Edétate disodique dihydraté
Polysorbate 80
Hydroxyde de sodium
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).
Ne pas congeler.
À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Pour l'usage ambulatoire, Kineret peut être sorti du réfrigérateur pendant 12 heures à une température ne dépassant pas +25 °C, sans dépasser la date de péremption. À la fin de cette période, le produit ne doit pas être replacé dans le réfrigérateur et doit être éliminé.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

0,67 mL de solution injectable en seringue graduée préremplie (verre de type I) munie d'un bouchon-piston (caoutchouc bromobutyle) et d'une aiguille de calibre 29. La seringue préremplie présente une gaine d'aiguille extérieure en plastique rigide fixée sur un capuchon de protection intérieur. Aucun des composants de la seringue ou de la gaine d'aiguille n'est fait avec du latex de caoutchouc naturel.

Boîtes de 1, 7 ou 28 (emballage groupé contenant 4 boîtes de 7 seringues préremplies).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Kineret est une solution stérile sans conservateur. Usage unique.
Ne pas agiter. Amener la seringue préremplie à température ambiante avant l'injection.

Avant administration, inspecter visuellement la solution afin de déceler la présence de particules et d'une coloration. Seules les solutions limpides, incolores à légèrement opalescentes pouvant contenir des particules translucides à blanches, amorphes, liées au produit, peuvent être injectées.

La présence de ces particules n'altère pas la qualité du produit.

La seringue préremplie est à usage unique. Jeter tout médicament inutilisé.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/02/203/005 - boîte de 1
EU/1/02/203/006 - boîte de 7
EU/1/02/203/007 - boîte de 28

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 8 mars 2002
Date du dernier renouvellement : 20 mars 2007

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Dr. Boehringer-Gasse 5-11
A-1121 Vienne
Autriche

Pfizer Health AB
Mariefredsvägen 37
SE-645 41 Strängnäs
Suède

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2)

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Avant le lancement de la nouvelle indication de Kineret, pour la maladie de Still, dans chaque État membre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) doit parvenir à un accord avec

l'autorité nationale compétente concernant le contenu et le format du programme éducatif, y compris le support de communication, les modalités de distribution, ainsi que tout autre aspect éventuel du programme.

Le programme a pour objectifs principaux de fournir des informations sur le mode d'administration et de sensibiliser au risque potentiel de syndrome d'activation macrophagique (SAM) et au risque potentiel d'infections graves.

Le titulaire de l'AMM doit s'assurer que, dans chaque État membre où Kineret est commercialisé, tous les professionnels de santé et patients/aidants pouvant prescrire ou utiliser Kineret aient accès aux/reçoivent les dossiers éducatifs suivants :

- Matériel éducatif pour le médecin
- Dossier d'information du patient et de l'aidant

Le matériel éducatif pour le médecin doit contenir :

- Le Résumé des caractéristiques du produit
- Le Guide destiné aux professionnels de santé

Le Guide destiné aux professionnels de santé doit mentionner les principaux éléments suivants :

- L'importance d'expliquer l'utilisation de la seringue et la technique d'injection correcte aux patients et/ou aux soignants
- Qu'il n'est pas recommandé de débiter le traitement par Kineret chez les patients présentant une infection en cours
- Des informations sur le syndrome d'activation macrophagique (SAM) chez les patients recevant le produit pour traiter une maladie de Still
- L'importance de fournir du matériel éducatif aux patients et/ou aux aidants

Le dossier d'information du patient et de l'aidant doit contenir :

- La notice du médicament
- Le guide destiné au patient et à l'aidant
- La carte de rappel destinée au patient

Le guide destiné au patient et à l'aidant doit mentionner les principaux éléments suivants :

- Instructions d'utilisation de la seringue
- Instructions sur les procédures d'injection et d'élimination des seringues usagées
- La prise en charge des réactions au site d'injection

Les principaux messages suivants doivent figurer sur la carte de rappel destinée au patient :

- Identification du patient
- Coordonnées de son médecin
- Dose de Kineret prescrite
- Premiers signes évocateurs d'un SAM
- Description des signes d'infections graves

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

CARTON D'EMBALLAGE DE SERINGUES PRÉREMPLIES (AVEC BLUE BOX)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Kineret 100 mg/0,67 mL Solution injectable en seringue préremplie
Anakinra

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque seringue graduée préremplie de 0,67 mL contient 100 mg d'anakinra.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : acide citrique anhydre, chlorure de sodium, édétate disodique dihydraté, polysorbate 80, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable en seringue préremplie
1 seringue GRADUÉE préremplie
7 seringues GRADUÉES préremplies
Emballage groupé : 28 (4 × 7) seringues GRADUÉES préremplies

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Usage unique.
Pour injection sous-cutanée
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.
À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/02/203/005 – boîte de 1
EU/1/02/203/006 – boîte de 7
EU/1/02/203/007 – boîte de 28

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Kineret 100 mg 0,67 mL

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC {numéro}
SN {numéro}
NN {numéro}

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

**CARTON D'EMBALLAGE DE 7 SERINGUES PRÉREMPLIES UTILISÉ COMME
CONDITIONNEMENT INTERMÉDIAIRE (SANS BLUE BOX)**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Kineret 100 mg/0,67 mL Solution injectable en seringue préremplie
Anakinra

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque seringue graduée préremplie de 0,67 mL contient 100 mg d'anakinra.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : acide citrique anhydre, chlorure de sodium, édétate disodique dihydraté, polysorbate 80, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable en seringue préremplie
7 seringues GRADUÉES préremplies
Cette boîte de 7 seringues préremplies fait partie de la boîte de 28.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Usage unique.
Pour injection sous-cutanée
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.
À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/02/203/007

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Kineret 100 mg 0,67 mL

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC {numéro}
SN {numéro}
NN {numéro}

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

SERINGUES PRÉREMPLIES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Kineret 100 mg/0,67 mL solution injectable
Anakinra

SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

0,67 mL

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Kineret 100 mg/0,67 mL, solution injectable en seringue préremplie Anakinra

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Kineret et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Kineret
3. Comment utiliser Kineret
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Kineret
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Kineret et dans quels cas est-il utilisé

Kineret contient de l'anakinra comme principe actif. Il s'agit d'un type de cytokine (un agent immunosuppresseur) utilisé dans le traitement de :

- La polyarthrite rhumatoïde (PR).
- Les syndromes de fièvre périodique :
 - Les syndromes périodiques associés à la cryopyrine (CAPS)
 - o Le syndrome chronique infantile neurologique, cutané et articulaire (CINCA) ou maladie systémique inflammatoire à début néonatal (NOMID)
 - o Le syndrome de Muckle-Wells (MWS)
 - o Le syndrome familial auto-inflammatoire au froid (SFAF)
 - La fièvre méditerranéenne familiale (FMF)
- La maladie de Still, y compris l'arthrite juvénile idiopathique (AJI) systémique et la maladie de Still de l'adulte (MSA).

Les cytokines sont des protéines produites par l'organisme pour coordonner la communication entre les cellules et faciliter le contrôle de l'activité cellulaire. Dans la polyarthrite rhumatoïde, les CAPS, la FMF et la maladie de Still, l'organisme produit en excès une cytokine appelée interleukine-1. Cela entraîne des effets nocifs provoquant une inflammation, elle-même à l'origine des symptômes de la maladie. Normalement, l'organisme produit une protéine qui bloque les effets nocifs de l'interleukine-1. Le principe actif de Kineret est l'anakinra, produit par la technique de l'ADN recombinant au moyen d'un micro-organisme, *E coli*, et il agit de la même façon que la protéine bloquante naturelle.

Dans le cas de la polyarthrite rhumatoïde (PR), Kineret permet de traiter les signes et symptômes de la maladie (à partir de 18 ans) en association avec un autre médicament : le méthotrexate. Kineret convient aux patients dont la réponse au méthotrexate seul n'est pas suffisante pour contrôler la polyarthrite rhumatoïde.

Pour les CAPS, Kineret permet de traiter les signes et symptômes de l'inflammation associée à la maladie, tels que le rash, les douleurs articulaires, la fièvre, les maux de tête et la fatigue chez les adultes et les enfants (à partir de 8 mois).

Dans le cas de la FMF, Kineret est utilisé pour traiter les signes et symptômes de l'inflammation associée à la maladie, tels que la fièvre récurrente, la fatigue, les douleurs abdominales, les douleurs musculaires ou articulaires, et les éruptions cutanées. Kineret peut, le cas échéant, être utilisé en association avec la colchicine.

Dans le cas de la maladie de Still, Kineret est utilisé pour traiter les signes et symptômes de l'inflammation associée à la maladie, tels que les éruptions cutanées, les douleurs articulaires et la fièvre.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Kineret

N'utilisez jamais Kineret

- si vous êtes allergique à l'anakinra ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6 ;
- si vous êtes allergique à d'autres produits provenant ou dérivant de la technique de l'ADN recombinant à base d'*E coli* ;
- si vous souffrez de neutropénie (faible nombre de globules blancs) diagnostiquée par une analyse de sang.

Contactez immédiatement votre médecin

- en cas d'éruption cutanée généralisée, d'essoufflement, de difficultés respiratoires, d'accélération du pouls ou de sueurs après l'injection de Kineret. Ces signes peuvent indiquer que vous êtes allergique au Kineret.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser Kineret :

- si vous avez des antécédents d'infections récidivantes ou si vous souffrez d'asthme. Kineret peut aggraver ces pathologies ;
- si vous avez un cancer. Votre médecin devra décider si vous pouvez quand même recevoir du Kineret ;
- si vous avez des antécédents de taux élevés des enzymes du foie ;
- si vous devez être vacciné(e). Vous ne devez pas recevoir de vaccin vivant pendant le traitement par Kineret.

Maladie de Still

- Les patients atteints de la maladie de Still peuvent développer une affection appelée syndrome d'activation macrophagique (SAM), qui peut engager le pronostic vital. Le risque d'apparition d'un SAM est plus important si vous avez une infection ou si les symptômes de votre maladie de Still sont mal contrôlés. Les symptômes du SAM peuvent être, par exemple, une forte fièvre persistante, un gonflement des ganglions lymphatiques et une éruption cutanée persistante. Si vous développez des signes d'infection ou si les symptômes de votre maladie de Still s'aggravent, vous devez contacter votre professionnel de la santé dès que possible.
- Dans de rares cas, les patients atteints de la maladie de Still, principalement les enfants, peuvent développer une maladie pulmonaire, y compris durant le traitement par Kineret. Le risque pourrait être plus important chez les patients atteints de trisomie 21. Les symptômes de la maladie pulmonaire peuvent être, par exemple, un essoufflement au cours d'un effort peu intense, une toux matinale et des difficultés à respirer. Si vous développez des signes de maladie pulmonaire, vous devez contacter votre professionnel de la santé dès que possible.

Enfants et adolescents

- PR : L'utilisation de Kineret chez les enfants et les adolescents n'a pas été suffisamment étudiée et ne peut donc pas être recommandée.
- CAPS, FMF, maladie de Still : Kineret n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 8 mois car il n'existe pas de données disponibles pour cette classe d'âge.

Autres médicaments et Kineret

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Les médicaments appelés inhibiteurs du TNF- α (facteur de nécrose tumorale), comme l'éтанercept, ne doivent pas être utilisés avec Kineret car le risque d'infections peut alors être augmenté.

L'inflammation chronique de votre organisme diminue lorsque vous commencez à prendre Kineret. Il sera donc peut-être nécessaire d'ajuster les doses de certains autres médicaments, tels que la warfarine ou la phénytoïne.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Kineret n'a pas été étudié chez la femme enceinte. L'utilisation de Kineret n'est pas recommandée pendant la grossesse ni chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas de contraceptif. Il est important de prévenir votre médecin si vous êtes enceinte, pensez être enceinte ou planifiez une grossesse. Votre médecin discutera avec vous des risques potentiels liés à la prise de Kineret pendant la grossesse.

On ne sait pas si l'anakinra passe dans le lait maternel. Vous ne devez pas allaiter si vous utilisez Kineret.

Kineret contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose de 100 mg, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment utiliser Kineret

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute. Kineret doit être injecté sous la peau (en sous-cutané) chaque jour. L'injection doit être faite de préférence à la même heure chaque jour.

La dose recommandée est soit comprise entre 20 et 90 mg, soit de 100 mg. Votre médecin vous indiquera la dose dont vous avez besoin ou si vous devez prendre une dose supérieure à 100 mg.

Auto-administration de Kineret

Votre médecin peut juger préférable que vous pratiquiez vous-même les injections de Kineret. Votre médecin ou l'infirmière vous montreront comment procéder. N'essayez pas de vous faire une injection sans avoir reçu de formation.

Pour les instructions concernant l'auto-administration de Kineret ou son administration à votre enfant, veuillez lire la rubrique « Instructions de préparation et d'injection de Kineret » à la fin de cette notice.

Si vous avez utilisé plus de Kineret que vous n'auriez dû

A priori, vous ne risquez pas de conséquence grave si vous vous administrez accidentellement plus de Kineret que nécessaire. Toutefois, consultez votre médecin, l'infirmière ou le pharmacien, si cela se produit. Si vous ne vous sentez pas bien, contactez immédiatement votre médecin ou l'infirmière.

Si vous oubliez d'utiliser Kineret

Si vous avez oublié de prendre une dose de Kineret, contactez votre médecin pour savoir quand faire la prochaine injection.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables potentiels sont similaires, que vous soyez traité par Kineret pour une polyarthrite rhumatoïde, des CAPS, une FMF ou une maladie de Still.

Si vous présentez l'un des symptômes suivants, consultez immédiatement votre médecin :

- Des **infections graves** telles qu'une pneumonie (infection pulmonaire) ou des infections de la peau peuvent survenir pendant le traitement par Kineret. Les signes peuvent être une forte fièvre persistante, des frissons, une toux, des maux de tête et une rougeur ou une sensibilité de la peau. Une faible fièvre persistante, une perte de poids et une toux persistante peuvent également être les signes d'une infection.
- Les **réactions allergiques graves** sont peu fréquentes. Néanmoins, l'un des symptômes suivants pourrait indiquer une réaction allergique à Kineret. Le cas échéant, informez-en immédiatement votre médecin et interrompez les injections de Kineret.
 - Gonflement du visage, de la langue ou de la gorge
 - Difficultés de déglutition ou de respiration
 - Accélération soudaine des battements cardiaques ou transpiration
 - Démangeaison de la peau ou rash

Effets indésirables très fréquents (peuvent toucher plus de 1 personne sur 10) :

- rougeurs, gonflement, ecchymoses ou démangeaisons au site d'injection. Ces symptômes sont généralement légers à modérés et sont plus fréquents en début de traitement.
- maux de tête.
- augmentation du taux sanguin de cholestérol total.

Effets indésirables fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :

- neutropénie (faible nombre de globules blancs) déterminée après analyse du sang. Ceci pourrait augmenter votre sensibilité aux infections. Les signes d'une infection peuvent se présenter sous forme de fièvre ou de maux de gorge.
- infections graves telles qu'une pneumonie (infection pulmonaire) ou infections de la peau.
- thrombopénie (faible taux sanguin de plaquettes).

Effets indésirables peu fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 100) :

- réactions allergiques graves comprenant gonflement du visage, de la langue ou de la gorge, difficultés de respiration ou de déglutition, transpiration ou accélération soudaine des battements cardiaques et démangeaison de la peau ou rash.
- taux élevés des enzymes du foie déterminés après une analyse de sang.

Effets indésirables dont la fréquence est indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

- signes de troubles du foie, tels qu'une peau et des yeux jaunâtres, des nausées, une perte d'appétit, une urine foncée et des selles décolorées.

Déclaration des effets indésirables

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Kineret

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et sur l'emballage après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.

À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

N'utilisez pas Kineret si vous pensez qu'il a pu être congelé. Dès qu'une seringue est sortie du réfrigérateur et est restée à température ambiante (jusqu'à 25 °C), elle doit être utilisée dans les 12 heures ou jetée.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Kineret

- La substance active est l'anakinra. Chaque seringue graduée préremplie contient 100 mg d'anakinra.
- Les autres composants de Kineret sont : acide citrique anhydre, chlorure de sodium, édétate disodique dihydraté, polysorbate 80, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables.

Comment se présente Kineret et contenu de l'emballage extérieur

Kineret est une solution pour injection limpide, incolore à légèrement opalescente, conditionnée en seringue préremplie prête à l'emploi. Kineret peut contenir des particules de protéines translucides à blanches. La présence de ces particules n'altère pas la qualité du produit.

Boîtes de 1, 7 ou 28 (emballage groupé contenant 4 cartons de 7 seringues préremplies) seringues préremplies.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

SE-112 76 Stockholm

Suède

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

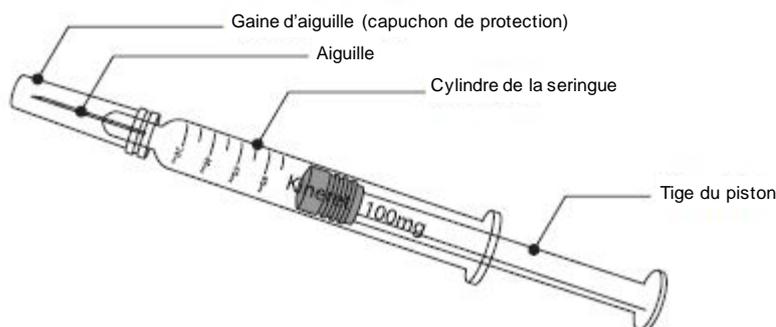
Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

INSTRUCTIONS DE PRÉPARATION ET D'INJECTION DE KINERET

Ce paragraphe contient les instructions permettant de vous administrer vous-même, ou à votre enfant, une injection de Kineret. Il est important de ne pas essayer de pratiquer l'injection avant qu'un médecin ou une infirmière ne vous ait montré comment faire. Si vous n'êtes pas sûr(e) quant à la manière de procéder ou si vous avez des questions, demandez conseil à votre médecin, votre pharmacien ou à l'infirmière.

Comment s'injecter Kineret ?

Vous allez vous injecter, ou à votre enfant, Kineret chaque jour à la même heure. Kineret doit s'injecter juste sous la peau. Cela s'appelle une injection sous-cutanée.



Matériel nécessaire pour l'injection

Pour vous administrer, ou à votre enfant, une injection sous-cutanée, vous aurez besoin du matériel suivant :

- une seringue préremplie de Kineret ;
- des tampons imbibés d'alcool; ou d'un désinfectant similaire
- une compresse de gaze ou un tissu stérile

Que dois-je faire avant de m'administrer, ou d'administrer à mon enfant, une injection sous-cutanée de Kineret?

1. Sortez la seringue préremplie de Kineret du réfrigérateur.
2. N'agitez pas la seringue préremplie.
3. Vérifiez la date de péremption sur l'étiquette de la seringue préremplie (EXP). Ne l'utilisez pas si le dernier jour du mois indiqué est dépassé.
4. Vérifiez l'aspect de Kineret. La solution doit être limpide, incolore à légèrement opalescente. La solution peut contenir des particules de protéines translucides à blanches. La présence de ces particules n'altère pas la qualité du produit. La solution ne doit pas être utilisée si elle est colorée ou trouble, ou si elle contient des particules autres que des particules translucides à blanches.
5. Pour une injection plus confortable, laissez la seringue préremplie 30 minutes à température ambiante ou réchauffez-la doucement dans votre main pendant quelques minutes. **Ne réchauffez pas** Kineret d'une autre façon (par exemple : ne le mettez pas dans le four à micro-ondes ou dans l'eau chaude).
6. **N'enlevez pas** le capuchon de l'aiguille avant d'être prêt à effectuer l'injection.

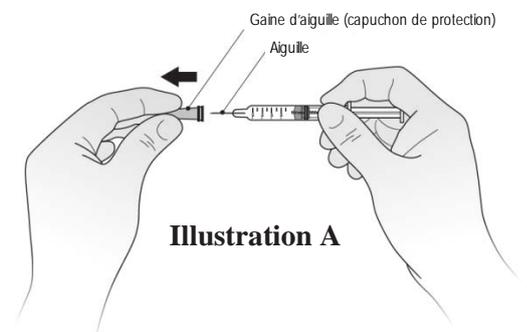
7. Lavez-vous les mains soigneusement.

8. Installez-vous dans un endroit confortable et bien éclairé et placez à portée de main tout ce dont vous aurez besoin.
9. Vérifiez que vous connaissez la dose de Kineret que votre médecin vous a prescrite, à savoir entre 20 et 90 mg, 100 mg ou plus.
- Si votre médecin a prescrit une dose de 100 mg, vous devez passer à la rubrique « **Comment préparer une dose de 100 mg** ».
 - Si votre médecin a prescrit une dose plus faible, vous devez passer à la rubrique « **Comment préparer une dose comprise entre 20 et 90 mg** ».

Comment préparer une dose de 100 mg

Avant d'injecter Kineret, vous devez suivre les instructions suivantes :

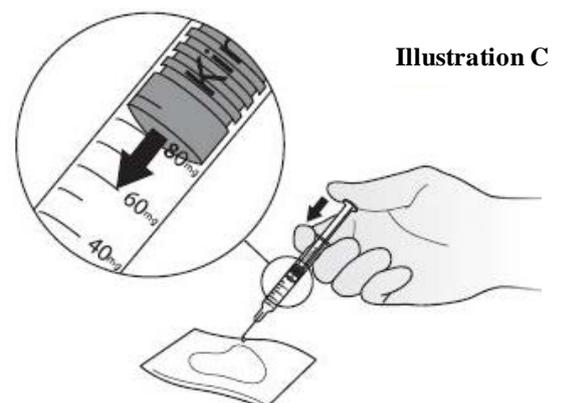
1. Prenez le corps de la seringue et retirez avec précaution le capuchon de l'aiguille sans le tourner. Tirez dans l'axe comme l'indique l'**Illustration A**. Ne touchez pas l'aiguille et ne poussez pas le piston. Jetez le capuchon de protection immédiatement.
2. Vous pouvez observer la présence d'une petite bulle d'air dans la seringue préremplie. Il n'est pas nécessaire d'évacuer cette bulle avant l'injection. L'injection sous-cutanée de cette solution contenant une bulle d'air ne présente pas de risque.
3. Vous pouvez maintenant utiliser la seringue préremplie, comme expliqué dans les rubriques « **Où faut-il faire l'injection ?** » et « **Comment se pratiquer l'injection ?** ».



Comment préparer une dose comprise entre 20 et 90 mg

Avant d'injecter Kineret, vous devez suivre les instructions suivantes :

1. Prenez le corps de la seringue et retirez avec précaution le capuchon de l'aiguille sans le tourner. Tirez dans l'axe comme l'indique l'**Illustration A**. Ne touchez pas l'aiguille et ne poussez pas le piston. Jetez le capuchon de protection immédiatement.
2. Vous devez placer la seringue dans une main, l'aiguille orientée vers le haut, comme l'indique l'**Illustration B**. Placez le pouce sur la tige du piston et poussez lentement jusqu'à ce qu'une petite goutte de liquide apparaisse à l'extrémité de l'aiguille.
3. Tournez la seringue afin que l'aiguille soit maintenant orientée vers le bas. Placez une compresse de gaze ou un tissu stérile sur une surface plane, puis maintenez la seringue au-dessus, l'aiguille dirigée vers la compresse de gaze ou le tissu, comme l'indique l'**Illustration C**. Veillez à ce que l'aiguille ne touche pas la compresse de gaze ou le tissu.



- Placez le pouce sur la tige du piston et poussez lentement jusqu'à ce que l'avant du piston atteigne le repère gradué correspondant à votre dose de Kineret (votre médecin vous aura indiqué la dose à utiliser). Le liquide éjecté sera absorbé dans la compresse de gaze ou le tissu, comme l'indique l'**Illustration C**.
- Si vous ne parvenez pas à sélectionner la dose qui convient, jetez la seringue et utilisez-en une neuve.
- Vous pouvez maintenant utiliser la seringue préremplie, comme expliqué dans les rubriques « **Où faut-il faire l'injection ?** » et « **Comment se pratique l'injection ?** ».

Où faut-il faire l'injection ?

Les sites d'injection les plus appropriés, pour vous ou pour votre enfant, sont (voir **Illustration D**) :

- l'abdomen, sauf la région autour du nombril ;
- le haut de la cuisse ;
- la partie supérieure externe des fesses ; et
- l'extérieur du bras.

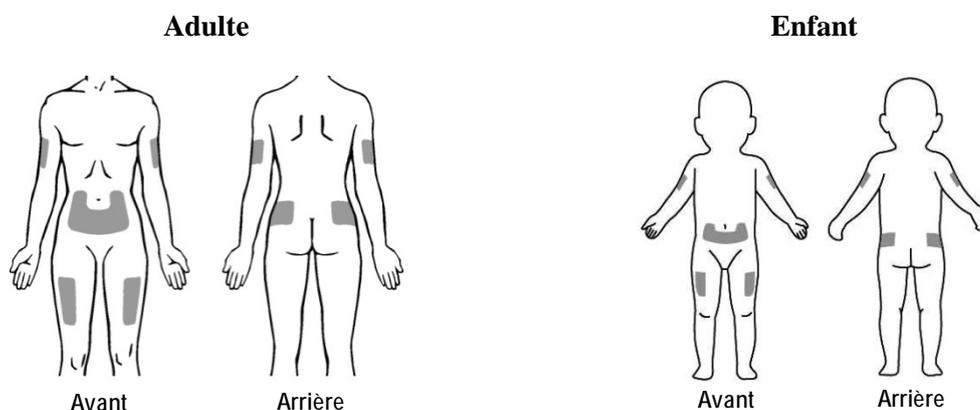


Illustration D

Changez à chaque fois de site d'injection afin d'éviter les irritations dans la même zone. Si quelqu'un d'autre pratique l'injection, il peut la faire sur la partie arrière de vos bras.

Comment se pratique l'injection ?

- Désinfectez la peau à l'aide d'un tampon imbibé d'alcool et pincez délicatement la peau entre le pouce et l'index.
- Introduisez complètement l'aiguille dans la peau comme vous l'a montré votre médecin ou l'infirmière.
- Injectez le liquide doucement et régulièrement en maintenant la peau pincée, comme l'indique l'**Illustration E**.

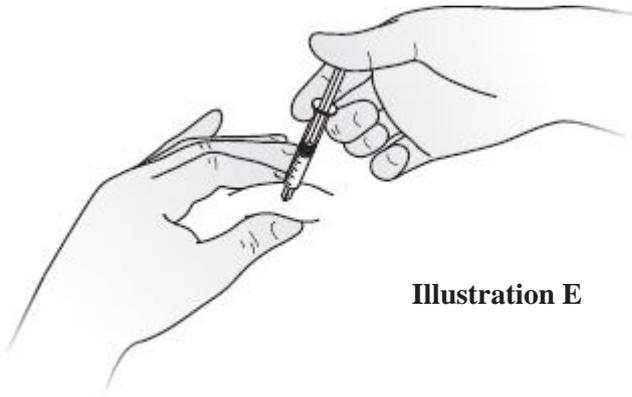


Illustration E

4. Lorsque le liquide a été injecté, retirez l'aiguille et relâchez la peau.
5. Tout médicament inutilisé doit être éliminé. Une seringue ne peut servir qu'à une seule injection. Ne réutilisez pas une seringue car cela pourrait provoquer une infection.

N'oubliez pas

Si vous rencontrez des difficultés, n'hésitez pas à demander aide et conseil à votre médecin ou à l'infirmière.

Élimination des seringues préremplies et des consommables usagés

- Ne remettez pas le capuchon sur les aiguilles usagées.
- Tenez les seringues usagées hors de portée et de vue des enfants.
- Ne jetez jamais les seringues préremplies usagées dans votre poubelle domestique.
- Si vous avez pris une dose inférieure à 100 mg, on vous a indiqué de retirer le liquide en trop de la seringue sur une compresse de gaze ou un tissu. Après l'injection, jetez la compresse de gaze ou le tissu imbibés avec votre seringue, puis nettoyez la surface avec un tissu propre.
- Les seringues préremplies usagées et la compresse de gaze ou le tissu imbibés de solution Kineret doivent être éliminés selon la réglementation en vigueur. Demandez à votre pharmacien comment éliminer les médicaments inutilisés. Ces mesures permettent de protéger l'environnement.