

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Kineret 100 mg, solution injectable en seringue préremplie.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque seringue 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.

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

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

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 polyarthrite rhumatoïde.

Posologie

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.

Population gériatrique (≥ 65 ans)

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.

Population pédiatrique (< 18 ans)

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.

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

Kineret ne doit pas être utilisé chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère ($CL_{cr} < 30$ ml/minute) (voir rubrique 4.3). Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients

atteints d'insuffisance rénale légère (CL_{cr} de 50 à 80 ml/minute). En l'absence de données spécifiques, Kineret doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (CL_{cr} de 30 à 50 ml/minute).

Mode d'administration

Kineret est administré par injection sous-cutanée.

Kineret est présenté en seringue préremplie prête à l'emploi. 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, l'utilisation de poches de froid (avant et après l'injection), ainsi que l'utilisation de corticostéroïdes 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, à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ou à des protéines provenant ou dérivant d'*E coli*.

Kineret ne doit pas être utilisé chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère ($CL_{cr} < 30$ ml/minute) (voir rubrique 4.2).

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

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 chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et de CAPS, des augmentations transitoires des enzymes hépatiques ont été rarement observées. Ces augmentations n'ont pas été associées à des signes et des symptômes de lésion hépatocellulaire. 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 présentant des facteurs de risques, notamment des antécédents d'augmentation des transaminases, avant le début du traitement par Kineret.

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 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 tolérance et l'efficacité de Kineret n'ont pas été évaluées chez les patients atteints d'infections chroniques.

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.

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 anti-inflammatoires 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.

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) $< 1,5 \times 10^9/l$). 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.

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.

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 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. 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

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 n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose de 100 mg, il est donc pratiquement exempt de 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 corticoïdes et les traitements de fond de la polyarthrite rhumatoïde (DMARDs)) n'a été observée.

Traitement concomitant par Kineret et anti-TNF

Au cours d'un essai clinique mené chez des patients 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 de l'étanercept ou de tout autre antagoniste du TNF 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 Fécondité, grossesse et allaitement

Des données limitées sont disponibles sur l'utilisation d'anakinra chez la femme enceinte. Néanmoins, des études sur la reproduction concernant l'utilisation de Kineret chez le rat et le lapin à des doses allant jusqu'à cent fois la dose humaine pour la polyarthrite rhumatoïde n'ont pas mis en évidence d'effets délétères sur la fécondité ni sur le fœtus.

Kineret n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

L'excrétion de l'anakinra/des métabolites dans le lait maternel est inconnu. Un risque pour les nouveaux-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

Dans les études contrôlées contre placebo menées sur des patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde, la réaction indésirable la plus fréquemment rapportée avec Kineret a été une réaction 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 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 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 ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)	Infections graves
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)	Neutropénie Thrombopénie
Affections du système immunitaire	Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$)	Réactions allergiques comprenant réactions anaphylactiques, angioœdème, urticaire et prurit
Affections du système nerveux	Très fréquent ($\geq 1/10$)	Céphalées
Affections hépatobiliaires	Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$)	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 ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$)	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.

Aucun décès n'a été causé par une infection grave au cours des études sur la PR.

Au cours des études cliniques et de la période de 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 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.

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 $<10 \times 10^9/L$).

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 augmentée chez les patients traités.

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.

Immunogénicité

Lors des essais cliniques, jusqu'à 3% des patients adultes ont présenté une sérologie positive aux anticorps neutralisant les effets biologiques de l'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 patients ont présenté une sérologie positive aux anticorps neutralisant les effets biologiques de l'anakinra, au moins une fois durant l'étude.

Événements hépatiques

Dans les études cliniques chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, des augmentations transitoires des enzymes hépatiques ont été rarement observées. Ces augmentations n'ont pas été associées à des signes et des symptômes de lésion hépatocellulaire. 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 présentant des facteurs de risques, notamment des antécédents d'augmentation des transaminases, avant le début du traitement par Kineret.

Réactions au point d'injection

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 ont développé une RPI versus 28 % des patients sous placebo. 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 rare après le premier mois de traitement.

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.

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 essais cliniques chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde.

Au cours des études réalisées dans le syndrome septique, 1015 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. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

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.

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.

Efficacité et sécurité clinique

La tolérance 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 s'est généralement manifestée dans les 2 semaines suivant l'instauration du traitement et s'est maintenue lors de la poursuite du traitement. La réponse clinique maximale a généralement été observée dans les 12 semaines après le début du traitement.

L'association d'anakinra et de méthotrexate démontre 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 du patient et du médecin.

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

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

Kineret a été étudié dans un essai multicentrique, randomisé, en aveugle portant sur 86 patients présentant une forme polyarticulaire d'arthrite chronique juvénile (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'arthrite chronique juvénile idiopathique. 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 SC, 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 appropriées (1 à 2 mg/kg ; n = 18). La concentration plasmatique diminue sans phase de distribution discernable et la demi-vie d'élimination terminale a été comprise entre 4 et 6 heures. Chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, aucune accumulation imprévue de l'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 s'est élevée avec l'augmentation de la clairance de la créatinine et du poids corporel. L'analyse pharmacocinétique de population a démontré 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'a pas été affectée de façon significative par le sexe et l'âge. Aucun ajustement de dose n'est nécessaire en fonction de l'âge et du sexe.

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 étayent 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 étayent 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. 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 conçus pour identifier les risques sur l'ADN, l'anakinra n'a induit aucune mutation génétique des cellules bactériennes ou 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. Aucune étude à long terme n'a été conduite pour évaluer le potentiel carcinogène 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.

6. DONNEES 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

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

A 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. A 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 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.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

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

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/02/203/001 - boîte de 1
EU/1/02/203/002 - boîte de 7
EU/1/02/203/003 - boîte de 28

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 8 Mars 2002
Date de dernier renouvellement : 20 Mars 2007

10. DATE DE MISE A 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>

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

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.

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

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

Kineret est indiqué chez les adultes, les adolescents, les enfants et les bébés à partir de 8 mois, pesant au moins 10 kg, dans le traitement des syndromes périodiques associés à la cryopyrine (Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes ou 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)

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 polyarthrite rhumatoïde et des syndromes périodiques associés à la cryopyrine.

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 bébés 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.

Population gériatrique (≥ 65 ans)

Chez les patients souffrant de 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.

Les données sont limitées pour les patients âgés souffrant de CAPS. Aucun ajustement de dose ne devrait être nécessaire.

Population pédiatrique (< 18 ans)

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 bébés 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. Aucune donnée n'est disponible chez l'enfant de moins de 8 mois.

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

Kineret ne doit pas être utilisé chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère ($CL_{cr} < 30$ ml/minute) (voir rubrique 4.3). Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (CL_{cr} de 50 à 80 ml/minute). En l'absence de données spécifiques, Kineret doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (CL_{cr} de 30 à 50 ml/minute).

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, l'utilisation de poches de froid (avant et après l'injection), ainsi que l'utilisation de corticostéroïdes 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 au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ou à des protéines dérivant d'*E coli*.

Kineret ne doit pas être utilisé chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère ($CL_{cr} < 30$ ml/minute) (voir rubrique 4.2).

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

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 chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et de CAPS, des augmentations transitoires des enzymes hépatiques ont été rarement observées. Ces augmentations n'ont pas été associées à des signes et des symptômes de lésion hépatocellulaire. 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 présentant des facteurs de risques, notamment des antécédents d'augmentation des transaminases, avant le début du traitement par Kineret.

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 tolérance 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 traités par Kineret présentent un risque de rechute de la

maladie à l'arrêt du traitement. Ce risque doit être pris en compte lors de la décision d'interrompre Kineret au cours d'une infection grave.

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.

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. 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.

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.

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. 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

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 n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose de 100 mg, il est donc pratiquement exempt de 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 corticoïdes et les traitements de fond de la polyarthrite rhumatoïde (DMARD)) n'a été observée.

Traitement concomitant par Kineret et anti-TNF

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 éta nercept étaient plus élevés que ceux observés chez les patients recevant l'éta nercept 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'éta nercept n'a pas entraîné de majoration du bénéfice clinique.

L'association de Kineret et d'éta nercept ou de tout autre antagoniste du TNF 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

Des données limitées sont disponibles sur l'utilisation d'anakinra chez la femme enceinte. Néanmoins, des études de toxicité sur la reproduction conduite avec le Kineret chez le rat et le lapin à des doses allant jusqu'à cent fois la dose humaine pour la polyarthrite rhumatoïde n'ont pas mis en évidence d'effets délétères sur la fertilité ni sur le fœtus.

Kineret n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

L'excrétion de l'anakinra et de ses métabolites dans le lait maternel est inconnue. 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

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. Il n'existe aucune donnée, provenant de cette étude ou d'événements indésirables post-marketing, selon laquelle le profil de sécurité global serait différent chez les patients souffrant de CAPS et de polyarthrite rhumatoïde. Le tableau de réactions indésirables ci-dessous s'applique donc au traitement par Kineret administré aux patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde et de CAPS.

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 ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; 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 ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)	Infections graves
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)	Neutropénie Thrombopénie
Affections du système immunitaire	Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$)	Réactions allergiques comprenant réactions anaphylactiques, angioœdème, urticaire et prurit
Affections du système nerveux	Très fréquent ($\geq 1/10$)	Céphalées
Affections hépatobiliaires	Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$)	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 ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$)	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.

Aucun décès n'a été causé par une infection grave au cours des études sur la PR ou le CAPS.

Au cours des études cliniques sur la polyarthrite rhumatoïde et d'après les données issues de la période de 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.

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 $<10 \times 10^9/L$).

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 augmentée chez les patients traités.

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.

Immunogénicité

Lors des essais cliniques sur la polyarthrite rhumatoïde, jusqu'à 3% des patients adultes ont présenté une sérologie positive aux anticorps neutralisant les effets biologiques de l'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 patients ont présenté une sérologie positive aux anticorps neutralisant les effets biologiques de l'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 chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et de CAPS, des augmentations transitoires des enzymes hépatiques ont été rarement observées. Ces augmentations n'ont pas été associées à des signes et des symptômes de lésion hépatocellulaire. Suite à la commercialisation, des cas post-marketing d'hépatites non infectieuses isolées ont été notifiés. Les événements hépatiques observés au cours de l'utilisation post-marketing ont été principalement signalés 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

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. 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 rare après le premier mois de traitement.

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 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 essais cliniques chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ou de CAPS.

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. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

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.

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.

Efficacité et sécurité cliniques pour la polyarthrite rhumatoïde

La tolérance 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 répondants 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).

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.

L'Agence européenne des médicaments a levé l'obligation de soumettre les résultats d'études sur 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 obtenir des informations sur l'utilisation pédiatrique).

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

Kineret a été étudié dans un essai multicentrique, randomisé, en aveugle portant sur 86 patients présentant une forme polyarticulaire d'arthrite chronique juvénile (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'arthrite chronique juvénile idiopathique. 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.

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 embryoto-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. 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.

6. DONNEES 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

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

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

SE-112 76 Stockholm

Suède

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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 PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 8 Mars 2002

Date de dernier renouvellement : 20 Mars 2007

10. DATE DE MISE A 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 LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

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

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

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

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 DELIVRANCE 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 MARCHE

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

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 c, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments.

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

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

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

Un PGR actualisé doit être soumis :

- A 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 minimisation du risque) est franchie.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents peuvent être soumis en même temps.

- **Mesures additionnelles de minimisation du risque**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit accepter, en accord avec les autorités nationales compétentes de chaque État membre où Kineret est commercialisé et avant sa commercialisation dans tout autre État membre, le contenu et le format du matériel éducatif.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que tous les médecins pouvant prescrire KINERET reçoivent les éléments suivants :

- Matériel éducatif pour les professionnels de santé
- Matériel éducatif pour patients et soignants

Le matériel éducatif destiné aux professionnels de santé doit inclure les principaux éléments suivants :

- L'importance d'expliquer l'utilisation de la nouvelle seringue graduée et la technique d'injection correcte aux patients et/ou aux soignants
- L'importance de fournir du matériel éducatif aux patients et/ou aux soignants

Le matériel éducatif destiné aux patients et aux soignants doit inclure les principaux éléments suivants :

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

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

CARTON D'EMBALLAGE DE LA SERINGUE PREREMPLIE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Kineret 100 mg Solution injectable en seringue préremplie
Anakinra

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

Chaque seringue 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 préremplie
7 seringues préremplies
Emballage groupé : 28 (4 x 7) seringues préremplies

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

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

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

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

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/02/203/001 – boîte de 1
EU/1/02/203/002 – boîte de 7
EU/1/02/203/003 – boîte de 28

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Kineret 100 mg

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR
CARTON D'EMBALLAGE DE 7 SERINGUES PREREMPLIES UTILISE COMME
CONDITIONNEMENT INTERMEDIAIRE (SANS BLUE BOX)**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Kineret 100 mg Solution injectable en seringue préremplie
Anakinra

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

Chaque seringue 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 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 SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE
CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

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

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/02/203/003

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Kineret 100 mg

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

SERINGUES PREREMPLIES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Kineret 100 mg solution injectable
Anakinra

SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

0,67 ml

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

CARTON D'EMBALLAGE DE SERINGUES PREREMPLIES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

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

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(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 GRADUEE préremplie
7 seringues GRADUEES préremplies
Emballage groupé : 28 (4 x 7) seringues GRADUEES préremplies

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

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

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

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

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Kineret 100 mg 0,67 ml

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

**CARTON D'EMBALLAGE DE 7 SERINGUES PREREMPLIES UTILISE COMME
CONDITIONNEMENT INTERMEDIAIRE (SANS BLUE BOX)**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

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

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(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 GRADUEES 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 SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE
CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

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

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/02/203/007

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Kineret 100 mg 0,67 ml

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

SERINGUES PREREMPLIES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Kineret 100 mg/0,67 ml solution injectable
Anakinra

SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

0,67 ml

6. AUTRES

B. NOTICE

Notice : information de l'utilisateur

Kineret 100mg, 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 quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Kineret
3. Comment utiliser Kineret
4. Effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Kineret
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Kineret et dans quel 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. 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, l'organisme produit en excès une cytokine appelée interleukine-1. Cela entraîne des effets nocifs tels que gonflement et lésions des tissus.

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.

Kineret permet de traiter les signes et symptômes de la polyarthrite rhumatoïde (PR) chez l'adulte uniquement (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.

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 des produits provenant ou dérivant de la technique de l'ADN recombinant à base d'*E coli* ;
- si vous avez une insuffisance rénale sévère (maladie des reins).
- 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 de prendre Kineret:

- si vous avez des antécédents d'infections récurrentes 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.

Enfants et adolescents

L'utilisation de Kineret chez les enfants et les adolescents souffrant de polyarthrite rhumatoïde n'a pas été étudiée en profondeur et ne peut donc être recommandée.

Autres médicaments et Kineret

Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez ou avez récemment utilisé un autre médicament.

Les médicaments appelés inhibiteurs du TNF (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 et une contraception adaptée doit être utilisée par les femmes en âge de procréer qui utilisent Kineret.

En l'absence de données concernant le passage d'anakinra dans le lait maternel, vous devez arrêter l'allaitement si vous utilisez Kineret.

Kineret contient sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmole de sodium (23 mg) pour 100 mg d'anakinra. Il est donc pratiquement exempt de sodium.

3. Comment utiliser Kineret

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Kineret doit être injecté sous la peau (en sous-cutané) une fois par jour. L'injection doit être faite de préférence à la même heure chaque jour.

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, veuillez lire la rubrique 6 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. Effets indésirables éventuels

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

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 se présenter sous forme de fièvre, de toux, de rougeur ou de sensibilité de la peau.
- 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, œdèmes, 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 plus de 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.

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 secondaires

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.

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

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

Ne pas utiliser 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 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.

Qu'est-ce que 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>.

Informations concernant l'auto-administration

Ce paragraphe contient les instructions permettant de vous administrer vous-même une injection de Kineret. Il est important de ne pas essayer de pratiquer l'injection avant que votre médecin ou l'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 ou à l'infirmière.

Comment s'injecter Kineret?

Vous allez vous injecter Kineret chaque jour à la même heure. Kineret doit s'injecter juste sous la peau. Il s'agit d'une injection sous-cutanée.

Matériel nécessaire pour l'injection

Pour vous administrer une injection sous-cutanée, vous aurez besoin du matériel suivant :

- une nouvelle seringue préremplie de Kineret ; et
- des tampons imbibés d'alcool.

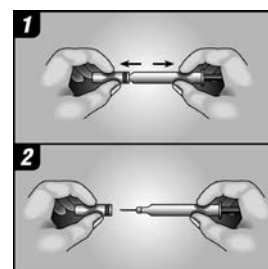
Que dois-je faire avant de m'administrer une injection sous-cutanée de Kineret?

1. Sortez la seringue préremplie de Kineret du réfrigérateur.
2. Ne pas agiter la seringue préremplie.
3. Vérifiez la date de péremption sur l'étiquette de la seringue préremplie (EXP). Ne pas l'utiliser 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 pas** réchauffer Kineret d'une autre façon (par exemple : ne pas le mettre dans le four à micro-ondes ou dans l'eau chaude).
6. **Ne pas** enlever 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.

Comment préparer l'injection de Kineret?

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

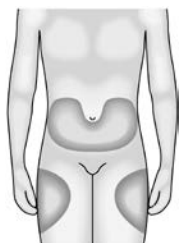
1. Prenez le corps de la seringue et retirez avec précaution le capuchon de l'aiguille sans le tourner. Tirez dans l'axe comme l'indiquent les photos 1 et 2. Ne touchez pas l'aiguille et ne poussez pas le piston.
2. Vous pouvez observer la présence d'une petite bulle d'air dans la seringue préremplie. 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. La seringue préremplie est maintenant prête à l'emploi.

Où faut-il faire l'injection?



Les sites d'injection les plus appropriés sont :

- le haut des cuisses ; et
- l'abdomen, sauf la région autour du nombril.

Changer 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?

1. Désinfectez la peau à l'aide d'un tampon imbibé d'alcool et pincez délicatement la peau entre le pouce et l'index.
2. Introduisez complètement l'aiguille dans la peau comme vous l'a montré votre médecin ou l'infirmière.
3. Injectez le liquide doucement et régulièrement en maintenant la peau pincée.
4. Lorsque le liquide a été injecté, retirez l'aiguille et relâchez la peau.
5. Une seringue ne peut servir qu'à une seule injection.

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 usagées

- Ne remettez pas le capuchon sur les aiguilles usagées.
- Tenez les seringues hors de portée et de vue des enfants.
- Ne jetez jamais les seringues préremplies usagées dans votre poubelle domestique.
- Les seringues préremplies usagées doivent être éliminées selon la réglementation en vigueur. Demandez à votre pharmacien comment éliminer les médicaments inutilisés. Ces mesures permettent de protéger l'environnement.

Notice : information de l'utilisateur

Kineret 100mg/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, demandez à 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 quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Kineret
3. Comment utiliser Kineret
4. Effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Kineret
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Kineret et dans quel 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 périodiques associés à la cryopyrine (CAPS), notamment les maladies auto-inflammatoires suivantes :
 - Le syndrome chronique infantile neurologique, cutané et articulaire (CINCA) ou maladie systémique inflammatoire à début néonatal (NOMID)
 - Le syndrome de Muckle-Wells (MWS)
 - Le syndrome familial auto-inflammatoire au froid (SFAF)

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 et les CAPS, 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 syndromes périodiques associés à la cryopyrine (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).

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 avez une insuffisance rénale sévère (maladie des reins) ;
- 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.

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 : 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 ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

Les médicaments appelés inhibiteurs du TNF (facteur de nécrose tumorale), comme l'éta nercept, 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, allaitement et fertilité

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 et une contraception adaptée doit être utilisée par les femmes en âge de procréer qui utilisent Kineret.

En l'absence de données concernant le passage d'anakinra dans le lait maternel, vous ne devez pas allaiter si vous utilisez Kineret.

Kineret contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmole de sodium (23 mg) pour 100 mg d'anakinra. Il est donc considéré comme sans sodium.

3. Comment utiliser Kineret ?

Veillez à toujours prendre 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 ou des CAPS.

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 se présenter sous forme de fièvre, de toux, de rougeur ou de sensibilité de la peau.
- 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 secondaires

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.

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

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

Ne pas utiliser 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.

Qu'est-ce que 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

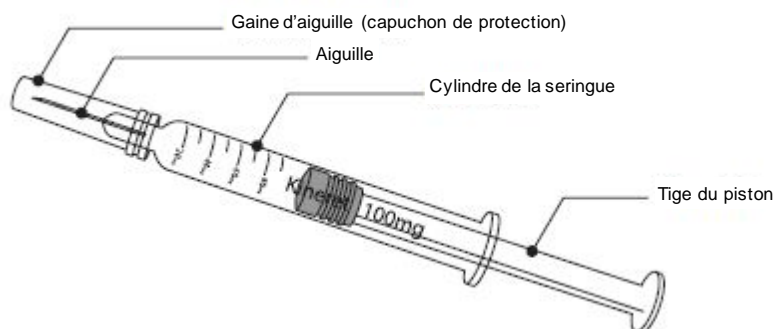
Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

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.

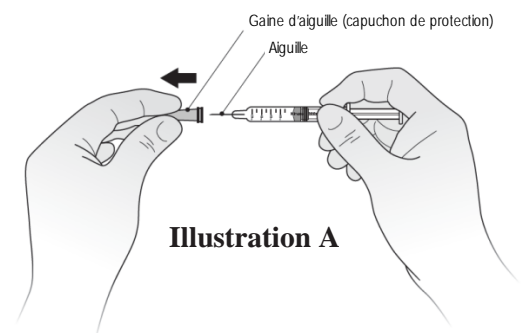
7. Lavez-vous les mains soigneusement.

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 :

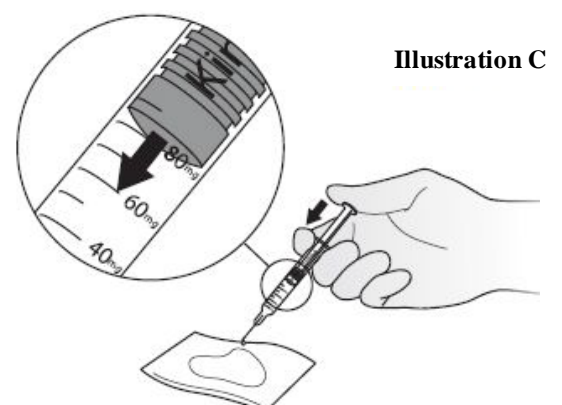
1. Prenez le corps de la seringue et retirez avec précaution le capuchon de l’aiguille sans le tourner. Tirez dans l’axe comme l’indique l’**Illustration A**. Ne touchez pas l’aiguille et ne poussez pas le piston. Jetez le capuchon de protection immédiatement.
2. Vous pouvez observer la présence d’une 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.

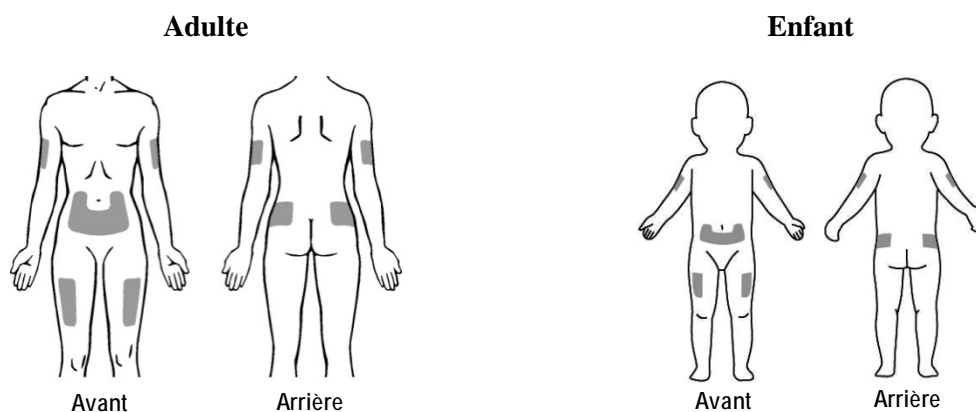


Illustration D

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**.

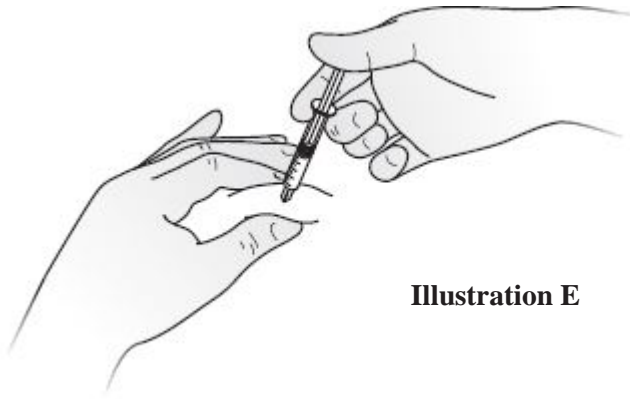


Illustration E

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.