

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Kineret 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Fertigspritze enthält 100 mg Anakinra* in 0,67 ml (150 mg/ml).

*Humaner Interleukin-1 Rezeptorantagonist (r-metHuIL-1ra), der in *Escherichia coli*-Zellen durch rekombinante DNA-Technologie hergestellt wird.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektionszubereitung).

Klare, farblose bis weißliche Injektionslösung, die für das Produkt typische, durchsichtige bis weißliche, nicht-kristalline Partikel enthalten kann.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Kineret ist bei Erwachsenen zur Behandlung der Symptome der rheumatoiden Arthritis (RA) in Kombination mit Methotrexat indiziert, die nur unzureichend auf Methotrexat allein ansprechen.

4.2 Dosierung, und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Kineret sollte von spezialisierten Ärzten, die über Erfahrung in der Diagnose und Behandlung der rheumatoiden Arthritis verfügen, eingeleitet und überwacht werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Kineret beträgt 100 mg und wird als subkutane Injektion einmal täglich angewendet. Die Dosis sollte jeden Tag ungefähr zur gleichen Zeit gegeben werden.

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich. Die Dosierung, Art und Dauer der Anwendung entsprechen den Angaben für Erwachsene im Alter von 18 bis 64 Jahren.

Kinder und Jugendliche (< 18 Jahre)Die Wirksamkeit von Kineret bei Kindern mit RA (JIA) im Alter von 0 bis 18 Jahren ist bisher nicht nachgewiesen.

LeberfunktionsstörungEine Dosisanpassung ist bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) nicht erforderlich. Kineret sollte bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden.

NierenfunktionsstörungBei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ($CL_{Cr} < 30$ ml/Minute) darf Kineret nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance (CL_{Cr}) 50 bis 80 ml/Minute) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Da keine ausreichenden Daten vorliegen, sollte Kineret bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung (CL_{Cr} 30 bis 50 ml/Minute) mit Vorsicht angewendet werden.

Art der AnwendungKineret wird als subkutane Injektion verabreicht.

Kineret ist gebrauchsfertig in einer Fertigspritze erhältlich. Die Fertigspritze nicht schütteln. Hinweise für die Handhabung siehe Abschnitt 6.6.

Um Beschwerden an der Einstichstelle zu vermeiden, wird ein Wechseln der Einstichstelle empfohlen. Eine Kühlung der Einstichstelle, Erwärmung der Injektionsflüssigkeit, die Verwendung von Kältepackungen (vor und nach der Injektion) sowie die Anwendung von topischen Kortikosteroiden und Antihistaminika nach der Injektion können die Anzeichen und Symptome von Reaktionen an der Einstichstelle lindern.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegenüber dem arzneilich wirksamen Bestandteil, einem der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder gegenüber aus *E. coli* gewonnen Proteinen.

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ($CL_{Cr} < 30$ ml/Minute) darf Kineret nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Patienten mit Neutropenie ($ANZ < 1,5 \times 10^9/l$) darf keine Behandlung mit Kineret begonnen werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allergische Reaktionen

Allergische Reaktionen, einschließlich anaphylaktische Reaktionen und Angioödeme, wurden gelegentlich gemeldet. In der Mehrzahl handelte es sich bei diesen Reaktionen um makulopapulöse oder urtikarielle Hautausschläge. Falls es zu einer schweren allergischen Reaktion kommt, muss die Gabe von Kineret abgebrochen und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.

Hepatische Ereignisse

Bei klinischen Studien an Patienten mit RA und CAPS kam es gelegentlich zu einem vorübergehenden Anstieg der Leberenzyme, der jedoch nicht mit Anzeichen oder Symptomen eines Leberzellschadens in Verbindung gebracht wurde. Während der Anwendung nach der Zulassung wurden einzelne Fälle einer nicht-infektiösen Hepatitis gemeldet. Hepatische Ereignisse während der Anwendung nach der Zulassung wurden hauptsächlich bei Patienten mit Risikofaktoren, z.B. erhöhte Transaminasen vor dem Beginn einer Behandlung mit Kineret, berichtet. Die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Kineret bei Patienten mit $AST/ALT \geq 1.5$ x der normalen Obergrenze wurden nicht untersucht.

Schwerwiegende Infektionen

Kineret wurde mit einer erhöhten Inzidenz für schwerwiegende Infektionen (1,8%) versus Placebo (0,7%) in Verbindung gebracht. Bei einer kleinen Zahl von Patienten mit Asthma war die Inzidenz einer schwerwiegenden Infektion bei Behandlung mit Kineret höher (4,5%), als bei Behandlung mit Placebo (0%). Diese Infektionen standen hauptsächlich in Zusammenhang mit den Atemwegen. Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Kineret bei Patienten mit chronischen Infektionen wurden nicht untersucht.

Bei Patienten mit einer aktiven Infektion sollte keine Behandlung mit Kineret begonnen werden. Die Behandlung mit Kineret sollte im Falle des Ausbruchs einer schwerwiegenden Infektion abgebrochen werden.

Ärzte sollten eine sorgfältige Überwachung vornehmen, wenn sie Kineret bei Patienten anwenden, die eine Vorgeschichte von rezidivierenden Infektionen haben oder die Grunderkrankungen haben, die sie für Infektionen prädisponieren können.

Die Unbedenklichkeit von Kineret bei Personen mit latenter Tuberkulose ist unbekannt. Es wurden Fälle von Tuberkulose bei Patienten berichtet, die mit verschiedenen biologischen Entzündungshemmern behandelt wurden. Patienten sollten vor dem Beginn einer Behandlung mit

Kineret auf latente Tuberkulose untersucht werden. Zudem sind die verfügbaren medizinischen Leitlinien zu berücksichtigen.

Andere antirheumatische Therapien wurden mit einer Hepatitis-B-Reaktivierung in Zusammenhang gebracht. Daher sollten Patienten auch vor dem Beginn einer Therapie mit Kineret gemäß den veröffentlichten Leitlinien auf virale Hepatitis untersucht werden.

Neutropenie

Kineret war bei placebokontrollierten Studien an Patienten mit RA häufig mit einer Neutropenie ($ANZ < 1,5 \times 10^9/l$) assoziiert. Siehe Abschnitt 4.8. für weitere Informationen zur Neutropenie.

Bei Patienten mit Neutropenie ($ANZ < 1,5 \times 10^9/l$) sollte eine Behandlung mit Kineret nicht eingeleitet werden. Es wird empfohlen, die Anzahl der Neutrophilen vor Einleitung der Behandlung mit Kineret sowie während der ersten 6 Behandlungsmonate mit Kineret monatlich und danach vierteljährlich zu bestimmen. Bei Patienten, die neutropenisch werden ($ANZ < 1,5 \times 10^9/l$), sollte die Anzahl der Neutrophilen sorgfältig überwacht und die Behandlung mit Kineret abgebrochen werden. Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Kineret bei Patienten mit Neutropenie wurde nicht untersucht.

Immunsuppression

Die Auswirkungen einer Behandlung mit Kineret auf vorbestehende maligne Erkrankungen wurden nicht untersucht. Daher wird die Gabe von Kineret bei Patienten mit vorbestehender maligner Erkrankung nicht empfohlen.

Impfungen

Bei gleichzeitiger Anwendung von Kineret und einem Tetanus-/Diphtherie-Toxin-Impfstoff wurde in einer Placebo-kontrollierten klinischen Studie ($n = 126$) kein Unterschied in der anti-Tetanus Antikörperantwort zwischen der mit Kineret oder der mit Placebo behandelten Gruppe beobachtet. Es liegen keine Daten über die Wirkungen von Impfungen mit anderen inaktivierten Antigenen bei mit Kineret behandelten Patienten vor.

Über die Wirkung von Lebendimpfstoffen oder über die sekundäre Übertragung einer Infektion durch Lebendimpfstoffe bei Patienten, die Kineret erhalten, sind keine Daten verfügbar. Lebendimpfstoffe sollten daher nicht gleichzeitig mit Kineret verabreicht werden.

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

In klinischen Studien wurden insgesamt 752 Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren, darunter 163 Patienten im Alter von ≥ 75 Jahren, untersucht. Es wurden insgesamt keine Unterschiede hinsichtlich Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit zwischen diesen Patienten und jüngeren Patienten beobachtet. Da die Häufigkeit von Infektionen in der älteren Bevölkerung allgemein höher ist, sollte die Behandlung älterer Patienten mit Vorsicht erfolgen.

Gleichzeitige Behandlung mit Kineret und TNF-Antagonisten

Die gleichzeitige Anwendung von Kineret und Etanercept wurde mit einem erhöhten Risiko schwerwiegender Infektionen und Neutropenien in Verbindung gebracht, verglichen mit der Anwendung von Etanercept allein. Diese Kombinationsbehandlung zeigte keinen verbesserten klinischen Nutzen.

Eine gleichzeitige Anwendung von Kineret und Etanercept oder anderen TNF-Antagonisten wird daher nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 100-mg-Dosis, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen von Kineret mit anderen Arzneimitteln sind nicht durch gezielte klinische Studien untersucht worden. In klinischen Studien wurden keine Interaktionen zwischen Kineret und anderen

Arzneimitteln (einschließlich nichtsteroidaler Antiphlogistika, Kortikosteroiden und Basistherapeutika (DMARDs)) beobachtet.

Gleichzeitige Behandlung mit Kineret und TNF-Antagonisten

In einer klinischen Studie mit Patienten, die als Basistherapie Methotrexat erhielten, zeigten Patienten, die Kineret und Etanercept erhielten, eine höhere Inzidenz schwerwiegender Infektionen (7%) und Neutropenien als Patienten, die nur mit Etanercept behandelt wurden. Die Inzidenz war ebenfalls höher als in vorangegangenen Studien, in denen Kineret allein angewendet wurde. Die gleichzeitige Behandlung mit Kineret und Etanercept zeigte keinen verbesserten klinischen Nutzen.

Die gleichzeitige Anwendung von Kineret und Etanercept oder einem anderen TNF-Antagonisten wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Cytochrom-P450-Substrate

Die Bildung von CYP450-Enzymen wird durch einen erhöhten Cytokinspiegel (z. B. IL-1) während einer chronischen Entzündung unterdrückt. Es wäre daher zu erwarten, dass sich die Bildung von CYP450-Enzymen unter der Behandlung mit einem IL-1-Rezeptorantagonisten wie etwa Anakinra normalisiert. Dies wäre für CYP450-Substrate mit geringer therapeutischer Breite (z. B. Warfarin und Phenytoin) von klinischer Relevanz. Nach dem Beginn oder Ende einer Behandlung mit Kineret bei Patienten, die diese Art von Arzneimitteln einnehmen, könnte eine therapeutische Überwachung der Wirkung bzw. Konzentration dieser Produkte in Betracht gezogen werden und die individuelle Dosis des Arzneimittels muss möglicherweise angepasst werden.

Informationen bezüglich Impfungen siehe Abschnitt 4.4.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Anakinra bei Schwangeren vor. Allerdings ergaben Reproduktionsstudien mit Kineret an Ratten und Kaninchen mit Dosen des 100fachen der Humandosis bei RA keine Hinweise auf schädliche Wirkungen in Bezug auf die Fertilität oder den Fetus.

Die Anwendung von Kineret während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Es ist nicht bekannt, ob Anakinra/Metabolite von Anakinra in die Muttermilch übertreten. Ein Risiko für das Neugeborene / Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen soll während der Behandlung mit Kineret unterbrochen werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

In placebokontrollierten Studien an Patienten mit RA waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen mit Kineret Reaktionen an der Einstichstelle, welche bei der Mehrzahl der Patienten leicht bis mäßig waren. Eine Reaktion an der Einstichstelle war der häufigste Grund für einen Studienabbruch bei mit Kineret behandelten Patienten. Die Inzidenz von schwerwiegenden Nebenwirkungen bei der empfohlenen Dosis von Kineret (100 mg/Tag) ist vergleichbar mit der unter Placebo (7,1% verglichen mit 6,5% in der Placebogruppe). Die Inzidenz einer schwerwiegenden Infektion lag bei den mit Kineret behandelten Patienten höher als bei den Patienten, die Placebo erhielten (1,8% versus 0,7%). Ein Abfall der Neutrophilen trat bei Patienten, die Kineret erhielten häufiger auf als unter Placebo.

Die Nebenwirkungen sind nach der MedDRA-Systemorganklasse und -Häufigkeitskategorie aufgeführt. Die Häufigkeitskategorien sind nach folgender Konvention definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (kann anhand der zur Verfügung stehenden Daten nicht abgeschätzt werden). Innerhalb jeder Häufigkeitskategorie sind die Nebenwirkungen nach Schweregrad absteigend geordnet.

Systemorganklassen gemäß MedDRA	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Schwerwiegende Infektionen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Neutropenie Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Allergische Reaktionen, einschließlich anaphylaktische Reaktionen, Angioödeme, Urtikaria und Pruritus
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig ($\geq 1/10$)	Kopfschmerzen
Leber- und Galleerkrankungen	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Erhöhte Leberenzyme
	Unbekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)	Nichtinfektiöse Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig ($\geq 1/10$)	Reaktionen an der Einstichstelle
	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Ausschlag
Untersuchungen	Sehr häufig ($\geq 1/10$)	Erhöhter Cholesterinspiegel im Blut

Schwerwiegende Infektionen

Die Häufigkeit schwerwiegender Infektionen in RA-Studien, die mit der empfohlenen Dosis (100 mg/Tag) durchgeführt wurden, war 1,8% bei mit Kineret behandelten Patienten und 0,7% bei mit Placebo behandelten Patienten. Die Rate schwerwiegender Infektionen blieb über einen Beobachtungszeitraum von bis zu 3 Jahren stabil. Die beobachteten Infektionen waren vorwiegend bakteriellen Ursprungs wie zum Beispiel Entzündungen des Unterhautgewebes, Pneumonie sowie Knochen- und Gelenkinfektionen. Die meisten Patienten setzten die Anwendung der Studienmedikation fort, nachdem die Infektion vollständig zurückgegangen war.

Es traten im Verlauf der RA-Studien keine Todesfälle aufgrund schwerwiegender Infektionen auf.

Seltene Fälle von opportunistischen Infektionen, einschließlich solcher, welche auf Pilz-, Mycobakterien-, Bakterien- und Viruspathogene zurückzuführen sind, wurden in klinischen Studien und bei der Anwendung nach der Zulassung beobachtet. Infektionen wurden in allen Organsystemen beobachtet. Über Infektionen wurde bei Patienten, welche Kineret alleine, oder in Kombination mit immunsuppressiven Substanzen erhielten, berichtet.

Neutropenie

In placebokontrollierten Studien mit Kineret war die Behandlung mit geringen Abnahmen der mittleren Gesamtleukozytenwerte und der absoluten Neutrophilenzahl (ANZ) assoziiert. Eine Neutropenie (ANZ $< 1,5 \times 10^9/l$) wurde bei 2,4% der mit Kineret behandelten Patienten verglichen mit 0,4% der Placebopatienten berichtet. Keiner dieser Patienten hatte eine schwerwiegende Infektion, die mit der Neutropenie assoziiert wurde.

Thrombozytopenie

In klinischen Studien an RA-Patienten wurde Thrombozytopenie bei 1,9% der behandelten Patienten im Vergleich zu 0,3% in der Placebo-Gruppe berichtet. Die Thrombozytopenie war leicht, d.h. die Thrombozytenzahl betrug $> 75 \times 10^9/l$. Eine leichte Thrombozytopenie wurde auch bei CAPS-Patienten beobachtet.

Während der Anwendungsbeobachtung von Kineret wurden Fälle von Thrombozytopenie gemeldet, einschließlich gelegentlicher Fälle, die auf eine schwere Thrombozytopenie hinwiesen (d.h. Thrombozytenzahl $< 10 \times 10^9/l$).

Maligne Erkrankungen

Das Risiko, Lymphome zu entwickeln, kann für Patienten mit RA höher (im Durchschnitt 2-3-fach) sein. In klinischen Studien zeigten Patienten, welche Kineret erhielten, eine höhere Inzidenz für Lymphome als die für die Normalbevölkerung zu erwartende Rate. Die Rate unter Kineret-Behandlung stimmt jedoch mit derjenigen überein, die im Allgemeinen für Patienten mit rheumatoider Arthritis berichtet wurde.

Die Inzidenzrate für maligne Erkrankungen war in klinischen Studien bei mit Kineret behandelten Patienten und mit Placebo behandelten Patienten vergleichbar und unterschied sich nicht von der in der Normalbevölkerung. Ausserdem war die Gesamtinzidenz maligner Erkrankungen bei Patienten nach 3 Jahren Kineret-Exposition nicht erhöht.

Allergische Reaktionen

Allergische Reaktionen, einschließlich anaphylaktische Reaktionen, Angioödeme, Urtikaria, Ausschlag und Pruritus, wurden gelegentlich bei Kineret berichtet. Bei diesen Reaktionen handelte es sich überwiegend um makulopapulöse oder urtikarielle Ausschläge.

Immunogenität

In klinischen Studien wurden 3% der erwachsenen Patienten mindestens einmal während der Studie seropositiv auf Antikörper, die die biologische Wirkung von Anakinra neutralisieren können, getestet. Das Auftreten dieser Antikörper war üblicherweise vorübergehend und nicht mit klinisch unerwünschten Reaktionen oder verminderter Wirksamkeit assoziiert. Zusätzlich wurden in einer klinischen Studie 6% der pädiatrischen Patienten mindestens einmal während der Studie seropositiv auf Antikörper, die die biologische Wirkung von Anakinra neutralisieren können, getestet.

Hepatische Ereignisse

Bei klinischen Studien an Patienten mit RA kam es gelegentlich zu einem vorübergehenden Anstieg der Leberenzyme, der jedoch nicht mit Anzeichen oder Symptomen eines Leberzellschadens in Verbindung gebracht wurde. Während der Anwendung nach der Zulassung wurden einzelne Fälle einer nicht-infektiösen Hepatitis gemeldet. Hepatische Ereignisse während der Anwendung nach der Zulassung wurden hauptsächlich bei Patienten mit Risikofaktoren, z.B. erhöhte Transaminasen vor dem Beginn einer Behandlung mit Kineret, berichtet.

Reaktionen an der Einstichstelle

Die häufigsten und konsistent im Zusammenhang mit einer Kineret Behandlung berichteten unerwünschten Wirkungen waren Reaktionen an der Einstichstelle. Die Mehrheit (95%) der Reaktionen an der Einstichstelle wurde als leicht bis mäßig berichtet. Diese wurden in der Regel durch eines oder mehrere der folgenden Symptome charakterisiert: Erythem, Ekchymose, Entzündung und Schmerzen. Bei einer Dosis von 100 mg/Tag entwickelten 71% der Patienten eine Reaktion an der Einstichstelle, verglichen mit 28% der mit Placebo behandelten Patienten. Diese Reaktionen an der Einstichstelle wurde normalerweise innerhalb der ersten 2 Wochen der Therapie berichtet und verschwanden innerhalb von 4-6 Wochen wieder. Nach dem ersten Behandlungsmonat war die Entwicklung von Reaktionen an der Einstichstelle bei Patienten, die zuvor keine Reaktionen an der Einstichstelle gezeigt hatten, selten.

Erhöhter Cholesterinspiegel im Blut

Im Rahmen klinischer Studien zu RA wurde bei 775 Patienten mit einer täglichen Kineret-Dosis von 30 mg, 75 mg, 150 mg, 1 mg/kg bzw. 2mg/kg ein Anstieg des Gesamtcholesterinspiegels um 2,4% bis

5.3% 2 Wochen nach Beginn der Behandlung mit Kineret ohne Dosis-Reaktions-Beziehung beobachtet. Ein ähnliches Muster wurde nach 24 Wochen Behandlung mit Kineret festgestellt. Die Placebo-Behandlung (n=213) führte zu einer Senkung des Gesamtcholesterinspiegels um ca. 2,2% in Woche 2 sowie 2,3% in Woche 24. Es liegen keine Daten zu LDL- bzw. HDL-Cholesterin vor.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In klinischen Studien bei Patienten mit RA wurden keine dosislimitierenden Toxizitäten beobachtet. In Studien zur Sepsis erhielten 1.015 Patienten Kineret in Dosierungen bis zu 2 mg/kg/Stunde intravenös (ca. das 35-fache der empfohlenen Dosis bei RA) über einen Behandlungszeitraum von 72 Stunden. Das Nebenwirkungsprofil aus diesen Studien unterscheidet sich insgesamt nicht von dem aus Studien zur rheumatoiden Arthritis.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, Interleukin-Inhibitoren, ATC-Code: L04AC03

Anakinra neutralisiert die biologische Aktivität von Interleukin-1 α (IL-1 α) und Interleukin-1 β (IL-1 β) indem es kompetitiv deren Bindung an den Interleukin-1 Typ I Rezeptor (IL-1RI) hemmt. Interleukin-1 (IL-1) ist ein zentrales proinflammatorisches Zytokin, das als Mediator vieler zellulärer Antworten dient, einschließlich solcher, die bei Synovitis wesentlich sind.

IL-1 findet sich im Plasma und der Synovialflüssigkeit von Patienten mit rheumatoider Arthritis. Eine Korrelation zwischen der IL-1 Konzentration im Plasma und der Aktivität der Erkrankung wurde berichtet. Anakinra hemmt *in vitro* die von IL-1 hervorgerufenen Reaktionen, einschließlich der Induktion von Stickstoffmonoxid und der Produktion von Prostaglandin E₂ und/oder von Kollagenase durch Synovialzellen, Fibroblasten und Chondrozyten.

Klinische Wirksamkeit und Unbedenklichkeit

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Anakinra in Kombination mit Methotrexat wurden bei 1790 RA-Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren mit unterschiedlichen Schweregraden der Erkrankung nachgewiesen.

Ein klinisches Ansprechen auf Anakinra setzte im Allgemeinen innerhalb von 2 Wochen nach Beginn der Behandlung ein und hielt bei fortgesetzter Anakinra-Gabe an. Ein maximales klinisches Ansprechen wurde in der Regel innerhalb von 12 Wochen nach Beginn der Behandlung beobachtet.

Bei kombinierter Behandlung mit Anakinra und Methotrexat zeigt sich eine statistisch und klinisch signifikante Abnahme des Schweregrades der Symptome der rheumatoiden Arthritis bei Patienten, die auf Methotrexat allein nur unzureichend angesprochen haben (Ansprechrate 38% versus 22%, ermittelt nach ACR₂₀ Kriterien). Signifikante Verbesserungen werden im Hinblick auf Schmerzen, Anzahl der schmerzhaften Gelenke, körperliche Funktion (HAQ Score), Akute-Phase-Proteine und in der Gesamtbeurteilung durch Patient und Arzt gesehen.

In einer klinischen Studie mit Anakinra wurden Röntgenuntersuchungen durchgeführt. Diese zeigten keine nachteilige Wirkung auf den Gelenkknorpel.

Sicherheit bei pädiatrischen Patienten mit RA (JIA)

Kineret wurde im Rahmen einer randomisierten, einfach verblindeten multizentrischen Studie an 86 Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis (JIA, Alter 2-17 Jahre) mit polyartikulärem Verlauf untersucht. Die Studienteilnehmer erhielten eine Tagesdosis von 1 mg/kg subkutan bis zu einer Höchstdosis von 100 mg. Jene 50 Patienten, die nach einer 12-wöchigen Open-Label-Phase klinisch ansprachen, wurden auf Kineret (25 Patienten) bzw. Placebo (25 Patienten) mit täglicher Verabreichung für weitere 16 Wochen randomisiert. Eine Untergruppe dieser Patienten setzte die Open-Label-Behandlung mit Kineret für die Dauer von bis zu 1 Jahr im Rahmen einer begleitenden Extensionsstudie fort. In diesen Studien wurde ein ähnliches Nebenwirkungsprofil wie bei erwachsenen RA-Patienten beobachtet. Diese Studiendaten reichen nicht aus, um die Wirksamkeit zu belegen. Daher wird Kineret bei juveniler idiopathischer Arthritis nicht empfohlen.

Immunogenität

Siehe Abschnitt 4.8.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die absolute Bioverfügbarkeit von Anakinra nach einer subkutanen Bolusinjektion von 70 mg liegt bei gesunden Probanden (n = 11) bei 95%. Der Absorptionsprozess ist der limitierende Faktor für die Geschwindigkeit der Elimination von Anakinra aus dem Plasma nach subkutaner Injektion. Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis wurden die maximalen Plasmakonzentrationen von Anakinra 3 bis 7 Stunden nach subkutaner Gabe von Anakinra in klinisch relevanten Dosen (1 bis 2 mg/kg; n = 18) erreicht. Die Plasmakonzentration sank ohne erkennbare Verteilungsphase und die terminale Halbwertszeit lag zwischen 4 bis 6 Stunden. Bei Patienten mit RA wurde nach täglicher subkutaner Gabe für bis zu 24 Wochen keine unerwartete Kumulation von Anakinra beobachtet. Die geschätzten Mittelwerte (SD) für Clearance (CL/F) und Verteilungsvolumen (Vd/F) nach Populationsanalyse der Daten zweier PK-Studien an 35 Patienten mit RA betragen 105 (27) ml/min bzw. 18,5 (11) l. Human- und Tierdaten belegten, dass Anakinra primär über die Niere ausgeschieden wird. Die Clearance von Anakinra bei Patienten mit RA stieg mit zunehmender Kreatinin-Clearance.

Der Einfluss demographischer Kovariablen auf die Pharmakokinetik von Anakinra wurde mittels einer pharmakokinetischen Populationsanalyse untersucht, die 341 Patienten umfasste, welche bis zu 24 Wochen lang täglich eine subkutane Injektion von Anakinra in Dosen von 30, 75 und 150 mg erhielten. Die geschätzte Clearance von Anakinra nahm mit steigender Kreatinin-Clearance und zunehmendem Körpergewicht zu. Die pharmakokinetische Populationsanalyse zeigte, dass der mittlere Plasma-Clearancewert nach subkutaner Bolusgabe bei Männern ca. 14% höher lag als bei Frauen und bei Probanden < 65 Jahren um ca. 10% höher lag als bei Probanden ≥ 65 Jahren. Geschlecht und Alter waren jedoch nach Einstellung bzgl. Kreatinin-Clearance und Körpergewicht keine signifikanten Faktoren für die mittlere Plasma-Clearance. Eine Dosisanpassung nach Alter oder Geschlecht ist nicht erforderlich.

Leberfunktionsstörung

Es wurde eine Studie mit 12 Patienten mit Leberdysfunktion (Child-Pugh-Klasse B) durchgeführt, die eine intravenöse Einzeldosis von 1 mg/kg erhielten. Die pharmakokinetischen Parameter unterschieden sich nicht wesentlich von gesunden Probanden, mit Ausnahme einer um ca. 30 % geringeren Clearance im Vergleich zu Daten aus einer Studie an gesunden Probanden. Eine entsprechende Verringerung der Kreatinin-Clearance wurde in der Leberinsuffizienz-Population festgestellt. Demnach lässt sich die Abnahme der Clearance höchstwahrscheinlich durch die Abnahme der Nierenfunktion in dieser Population erklären. Diese Daten sprechen dafür, dass keine Dosisanpassung bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung Child-Pugh-Klasse B erforderlich ist. Siehe Abschnitt 4.2.

Nierenfunktionsstörung

Die mittlere Plasma-Clearance von Kineret bei Personen mit leichter (Kreatinin-Clearance 50-80 ml/min) und mäßiger (Kreatinin-Clearance 30-49 ml/min) Niereninsuffizienz verringerte sich um 16 % bzw. 50 %. Bei schwerer Niereninsuffizienz und terminaler Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) verringerte sich die mittlere Plasma-Clearance um 70 % bzw. 75 %. Weniger als 2,5 % der verabreichten Kineret-Dosis wurde durch Hämodialyse oder kontinuierliche ambulante

Peritonealdialyse eliminiert. Diese Daten sprechen dafür, dass bei Patienten mit leichter Niereninsuffizienz (CLcr 50 bis 80 ml/Minute) keine Dosisanpassung erforderlich ist. Siehe Abschnitt 4.2.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Anakinra zeigte bei der Ratte in Dosierungen, die bis zu hundertmal höher lagen als die beim Menschen, keine Auswirkungen auf Fruchtbarkeit, Frühentwicklung, Entwicklung des Embryos/Fetus oder peri- und postnatale Entwicklung. Beim Kaninchen wurden keine Auswirkungen auf die Entwicklung des Embryos/Fetus bei Dosierungen beobachtet, welche die Dosierung beim Menschen um das Hundertfache überstiegen.

In Standardtestreihen zur Ermittlung des DNA-Gefährdungspotentials, induzierte Anakinra in Bakterien- oder Säugetierzellen keine Genmutationen. Darüber hinaus war durch Anakinra die Inzidenz von Chromosomenanomalien oder Mikronuklei in Knochenmarkzellen bei Mäusen nicht erhöht. Es wurden keine Langzeitstudien durchgeführt, um das kanzerogene Potential von Anakinra zu untersuchen. Daten von Mäusen mit IL-1ra Überexpression und von IL-1ra Mutant Knock-out Mäusen ergaben keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für eine Tumorentwicklung.

Eine konventionell durchgeführte toxikologische und toxikokinetische Interaktionsstudie an Ratten erbrachte keinen Hinweis darauf, dass Kineret das toxikologische oder pharmakokinetische Profil von Methotrexat verändert.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Citronensäure, wasserfrei
Natriumchlorid
Natriumedetat-Dihydrat
Polysorbat 80
Natriumhydroxid
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Zum Zwecke der ambulanten Anwendung kann Kineret einmalig, vor Ablauf des Verfalldatums, über einen Zeitraum von 12 Stunden, bei Temperaturen nicht über 25 °C, außerhalb des Kühlschranks gelagert werden. Nach diesem Zeitraum darf das Produkt nicht wieder zurück in den Kühlschrank gelegt werden sondern muss verworfen werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

0,67 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze aus Glas (Gasart I) mit einem Gummistopfen (aus Bromobutylkautschuk) und einer Kanüle Nr. 29 (Gauge). Die Fertigspritze verfügt über eine äußere Nadelschutzkappe aus Hartplastik die an einer inneren Nadelabdeckung befestigt ist. Keiner der Spritzen- oder Nadelschutzbestandteile wurden aus Naturkautschuklatex hergestellt.

Packungen mit 1, 7 oder 28 (Bündelpackung mit 4 Packungen á 7 Fertigspritzen) Fertigspritzen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Kineret ist eine sterile, unkonservierte Lösung. Zur einmaligen Anwendung bestimmt.

Nicht schütteln. Die Fertigspritze sollte vor der Injektion Raumtemperatur erreichen.

Vor der Anwendung muss die Lösung optisch auf Schwebeteilchen und Verfärbungen untersucht werden. Es dürfen nur klare, farblose bis weißliche Lösungen injiziert werden, welche durchsichtige bis weißliche, nicht-kristalline Partikel enthalten können, die für das Produkt typisch sind.

Das Vorhandensein dieser Partikel hat keine Auswirkung auf die Qualität des Produktes.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/02/203/001 – 1 er Pack
EU/1/02/203/002 – 7 er Pack
EU/1/02/203/003 – 28 er Pack

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 8. März 2002
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20. März 2007

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Kineret 100 mg/0,67 ml Injektionslösung in Fertigspritze.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede graduierte Fertigspritze enthält 100 mg Anakinra* in 0,67 ml (150 mg/ml).

*Humaner Interleukin-1 Rezeptorantagonist (r-metHuIL-1ra), der in *Escherichia coli*-Zellen durch rekombinante DNA-Technologie hergestellt wird.

Sonstige Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung:

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektionszubereitung).

Klare, farblose bis weißliche Injektionslösung, die für das Produkt typische, durchsichtige bis weißliche, nicht-kristalline Partikel enthalten kann.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Kineret ist bei Erwachsenen zur Behandlung der Symptome der rheumatoiden Arthritis (RA) in Kombination mit Methotrexat indiziert, die nur unzureichend auf Methotrexat allein ansprechen.

Kineret ist zur Behandlung von Cryopyrin-assoziierten periodischen Syndromen (CAPS) bei Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern und Kleinkindern ab 8 Monaten mit einem Körpergewicht von mindestens 10 kg indiziert, einschließlich:

- Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease (NOMID) / Chronisches infantiles neurokutaneo-artikuläres Syndrom (CINCA)
- Muckle-Wells-Syndrom (MWS)
- Familiäres kalteinduziertes autoinflammatorisches Syndrom (FCAS)

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Kineret sollte von spezialisierten Ärzten, die über Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von rheumatoider Arthritis bzw. CAPS verfügen, eingeleitet und überwacht werden.

Dosierung

RA: Erwachsene

Die empfohlene Dosis von Kineret beträgt 100 mg und wird als subkutane Injektion einmal täglich angewendet. Die Dosis sollte jeden Tag ungefähr zur gleichen Zeit gegeben werden.

CAPS: Erwachsene, Jugendliche, Kinder und Kleinkinder ab 8 Monaten mit einem Körpergewicht von mindestens 10 kg.

Anfangsdosis:

Die empfohlene Anfangsdosis bei allen CAPS-Subtypen beträgt 1-2 mg/kg täglich durch subkutane Injektion. Die therapeutische Reaktion manifestiert sich primär im Rückgang von klinischen

Symptomen wie Fieber, Ausschlag, Gelenkschmerzen und Kopfschmerzen, jedoch ebenso in Entzündungsmarkern im Serum (CRP/SAA-Spiegel) oder dem Auftreten von Krankheitsschüben.

Erhaltungsdosis bei leichtem CAPS (FCAS, leichtes MWS):

Normalerweise sind die Patienten durch Beibehaltung der empfohlenen Anfangsdosis (1-2 mg/kg täglich) ausreichend eingestellt.

Erhaltungsdosis bei schwerem CAPS (MWS und NOMID/CINCA):

Eine Dosissteigerung kann je nach therapeutischem Ansprechen innerhalb von 1-2 Monaten erforderlich sein. Die übliche Erhaltungsdosis bei schwerem CAPS beträgt 3-4 mg/kg täglich und kann bis maximal 8 mg/kg täglich angepasst werden.

Neben der Evaluierung von klinischen Symptomen und Entzündungsmarkern bei schwerem CAPS empfiehlt sich die Abklärung von Entzündungen des zentralen Nervensystems, einschließlich Innenohr (MRT oder CT, Lumbalpunktion und Audiologie) und Augen (ophthalmologische Untersuchungen), nach den ersten 3 Behandlungsmonaten und danach jeweils alle 6 Monate, bis eine wirksame Behandlungsdosis identifiziert wurde. Bei klinisch gut eingestellten Patienten kann die Untersuchung des ZNS und der Augen jährlich stattfinden.

Ältere Personen (≥ 65 Jahre)

Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit RA nicht erforderlich. Die Dosierung, Art und Dauer der Anwendung entsprechen den Angaben für Erwachsene im Alter von 18 bis 64 Jahren.

Die Daten zu älteren Patienten mit CAPS sind begrenzt. Eine Dosisanpassung ist erwartungsgemäß nicht erforderlich.

Kinder und Jugendliche (< 18 Jahre)

RA: Die Wirksamkeit von Kineret bei Kindern mit RA (JIA) im Alter von 0 bis 18 Jahren ist bisher nicht nachgewiesen.

CAPS: Dosierung und Verabreichung bei Kindern und Kleinkindern im Alter von 8 Monaten und älter mit einem Körpergewicht von mindestens 10 kg sind gleich wie bei erwachsenen Patienten mit CAPS und richten sich nach dem Körpergewicht. Für Kinder unter 8 Monaten sind keine Daten verfügbar.

Leberfunktionsstörung

Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) nicht erforderlich. Kineret sollte bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ($CL_{Cr} < 30$ ml/Minute) darf Kineret nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance (CL_{Cr} 50 bis 80 ml/Minute) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Da keine ausreichenden Daten vorliegen, sollte Kineret bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung (CL_{Cr} 30 bis 50 ml/Minute) mit Vorsicht angewendet werden.

Art der Anwendung

Kineret wird als subkutane Injektion verabreicht.

Kineret ist gebrauchsfertig in einer graduierten Fertigspritze erhältlich. Die graduierte Fertigspritze ist für Dosierungen zwischen 20 und 100 mg geeignet. Da die Mindestdosis 20 mg beträgt, ist die Spritze nicht für Kinder mit einem Körpergewicht unter 10 kg geeignet. Die Fertigspritze nicht schütteln. Hinweise für die Handhabung siehe Abschnitt 6.6.

Um Beschwerden an der Einstichstelle zu vermeiden, wird ein Wechseln der Einstichstelle empfohlen. Eine Kühlung der Einstichstelle, Erwärmung der Injektionsflüssigkeit, die Verwendung von Kältepackungen (vor und nach der Injektion) sowie die Anwendung von topischen Kortikosteroiden

und Antihistaminika nach der Injektion können die Anzeichen und Symptome von Reaktionen an der Einstichstelle lindern.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegenüber dem arzneilich wirksamen Bestandteil, einem der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder gegenüber aus *E. coli* gewonnenen Proteinen.

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ($CL_{Cr} < 30$ ml/Minute) darf Kineret nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Patienten mit Neutropenie ($ANZ < 1,5 \times 10^9/l$) darf keine Behandlung mit Kineret begonnen werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allergische Reaktionen

Allergische Reaktionen, einschließlich anaphylaktische Reaktionen und Angioödeme, wurden gelegentlich gemeldet. In der Mehrzahl handelte es sich bei diesen Reaktionen um makulopapulöse oder urtikarielle Hautausschläge.

Falls es zu einer schweren allergischen Reaktion kommt, muss die Gabe von Kineret abgebrochen und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.

Hepatische Ereignisse

Bei klinischen Studien an Patienten mit RA und CAPS kam es gelegentlich zu einem vorübergehenden Anstieg der Leberenzyme, der jedoch nicht mit Anzeichen oder Symptomen eines Leberzellschadens in Verbindung gebracht wurde. Während der Anwendung nach der Zulassung wurden einzelne Fälle einer nicht-infektiösen Hepatitis gemeldet. Hepatische Ereignisse während der Anwendung nach der Zulassung wurden hauptsächlich bei Patienten mit Risikofaktoren, z.B. erhöhte Transaminasen vor dem Beginn einer Behandlung mit Kineret, berichtet. Die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Kineret bei Patienten mit $AST/ALT \geq 1.5$ x der normalen Obergrenze wurden nicht untersucht.

Schwerwiegende Infektionen

Kineret wurde bei Patienten mit RA mit einer erhöhten Inzidenz für schwerwiegende Infektionen (1,8%) versus Placebo (0,7%) in Verbindung gebracht. Bei einer kleinen Anzahl von Patienten mit Asthma war die Inzidenz einer schwerwiegenden Infektion bei Behandlung mit Kineret höher (4,5%), als bei Behandlung mit Placebo (0%). Diese Infektionen standen hauptsächlich mit den Atemwegen in Zusammenhang.

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Kineret wurden bei Patienten mit chronischen und schwerwiegenden Infektionen nicht untersucht.

Bei Patienten mit einer aktiven Infektion sollte keine Behandlung mit Kineret begonnen werden. Bei Patienten mit RA sollte die Behandlung mit Kineret im Falle des Ausbruchs einer schwerwiegenden Infektion abgebrochen werden. Bei mit Kineret behandelten CAPS-Patienten kann es beim Abbruch der Behandlung zu Krankheitsschüben kommen. Dies sollte bei der Entscheidung hinsichtlich eines Abbruchs der Behandlung mit Kineret während einer schwerwiegenden Infektion bedacht werden.

Ärzte sollten eine sorgfältige Überwachung vornehmen, wenn sie Kineret bei Patienten anwenden, die eine Vorgeschichte von rezidivierenden Infektionen haben oder die Grunderkrankungen haben, die sie für Infektionen prädisponieren können.

Die Unbedenklichkeit von Kineret bei Personen mit latenter Tuberkulose ist unbekannt. Es wurden Fälle von Tuberkulose bei Patienten gemeldet, die mit verschiedenen biologischen Entzündungshemmern behandelt wurden. Patienten sollten vor dem Beginn einer Behandlung mit Kineret auf latente Tuberkulose untersucht werden. Zudem sind die verfügbaren medizinischen Leitlinien zu berücksichtigen.

Andere antirheumatische Therapien wurden mit einer Hepatitis-B-Reaktivierung in Zusammenhang gebracht. Daher sollten Patienten auch vor dem Beginn einer Therapie mit Kineret gemäß den veröffentlichten Leitlinien auf virale Hepatitis untersucht werden.

Neutropenie

Kineret war bei placebokontrollierten Studien an Patienten mit RA mit einer Neutropenie ($ANZ < 1,5 \times 10^9/l$) assoziiert und bei Patienten mit CAPS wurden Fälle einer Neutropenie beobachtet. Siehe Abschnitt 4.8. für weitere Informationen zur Neutropenie.

Bei Patienten mit Neutropenie ($ANZ < 1,5 \times 10^9/l$) sollte eine Behandlung mit Kineret nicht eingeleitet werden. Es wird empfohlen, die Anzahl der Neutrophilen vor Einleitung der Behandlung mit Kineret sowie während der ersten 6 Behandlungsmonate mit Kineret monatlich und danach vierteljährlich zu bestimmen. Bei Patienten, die neutropenisch werden ($ANZ < 1,5 \times 10^9/l$), sollte die Anzahl der Neutrophilen sorgfältig überwacht und die Behandlung mit Kineret abgebrochen werden. Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Kineret bei Patienten mit Neutropenie wurde nicht untersucht.

Immunsuppression

Die Auswirkungen einer Behandlung mit Kineret auf vorbestehende maligne Erkrankungen wurden nicht untersucht. Daher wird die Gabe von Kineret bei Patienten mit vorbestehender maligner Erkrankung nicht empfohlen.

Impfungen

Bei gleichzeitiger Anwendung von Kineret und einem Tetanus-/Diphtherie-Toxin-Impfstoff wurde in einer Placebo-kontrollierten klinischen Studie ($n = 126$) kein Unterschied in der anti-Tetanus Antikörperantwort zwischen der mit Kineret oder der mit Placebo behandelten Gruppe beobachtet. Es liegen keine Daten über die Wirkungen von Impfungen mit anderen inaktivierten Antigenen bei mit Kineret behandelten Patienten vor.

Über die Wirkung von Lebendimpfstoffen oder über die sekundäre Übertragung einer Infektion durch Lebendimpfstoffe bei Patienten, die Kineret erhalten, sind keine Daten verfügbar. Lebendimpfstoffe sollten daher nicht gleichzeitig mit Kineret verabreicht werden.

Ältere Personen (≥ 65 Jahre)

In klinischen Studien wurden insgesamt 752 Patienten mit RA im Alter von ≥ 65 Jahren, darunter 163 Patienten im Alter von ≥ 75 Jahren, untersucht. Es wurden insgesamt keine Unterschiede hinsichtlich Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit zwischen diesen Patienten und jüngeren Patienten beobachtet. Es liegen nur begrenzte Erfahrungen für die Behandlung von älteren Patienten mit CAPS vor. Da die Häufigkeit von Infektionen in der älteren Bevölkerung allgemein höher ist, sollte die Behandlung älterer Patienten mit Vorsicht erfolgen.

Gleichzeitige Behandlung mit Kineret und TNF-Antagonisten

Die gleichzeitige Anwendung von Kineret und Etanercept wurde bei Patienten mit RA mit einem erhöhten Risiko schwerwiegender Infektionen und Neutropenien in Verbindung gebracht, verglichen mit der Anwendung von Etanercept allein. Diese Kombinationsbehandlung zeigte keinen verbesserten klinischen Nutzen.

Eine gleichzeitige Anwendung von Kineret und Etanercept oder anderen TNF-Antagonisten wird daher nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 100-mg-Dosis, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen von Kineret mit anderen Arzneimitteln sind nicht durch gezielte klinische Studien untersucht worden. In klinischen Studien wurden keine Interaktionen zwischen Kineret und anderen

Arzneimitteln (einschließlich nichtsteroidaler Antiphlogistika, Kortikosteroiden und Basistherapeutika (DMARDs)) beobachtet.

Gleichzeitige Behandlung mit Kineret und TNF-Antagonisten

In einer klinischen Studie mit RA-Patienten, die als Basistherapie Methotrexat erhielten, zeigten Patienten, die Kineret und Etanercept erhielten, eine höhere Inzidenz schwerwiegender Infektionen (7%) und Neutropenien als Patienten, die nur mit Etanercept behandelt wurden. Die Inzidenz war ebenfalls höher als in vorangegangenen Studien, in denen Kineret allein angewendet wurde. Die gleichzeitige Behandlung mit Kineret und Etanercept zeigte keinen verbesserten klinischen Nutzen.

Die gleichzeitige Anwendung von Kineret und Etanercept oder einem anderen TNF-Antagonisten wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Cytochrom-P450-Substrate

Die Bildung von CYP450-Enzymen wird durch einen erhöhten Cytokinspiegel (z. B. IL-1) während einer chronischen Entzündung unterdrückt. Es wäre daher zu erwarten, dass sich die Bildung von CYP450-Enzymen unter der Behandlung mit einem IL-1-Rezeptorantagonisten wie etwa Anakinra normalisiert. Dies wäre für CYP450-Substrate mit geringer therapeutischer Breite (z. B. Warfarin und Phenytoin) von klinischer Relevanz. Nach dem Beginn oder Ende einer Behandlung mit Kineret bei Patienten, die diese Art von Arzneimitteln einnehmen, könnte eine therapeutische Überwachung der Wirkung bzw. Konzentration dieser Produkte in Betracht gezogen werden und die individuelle Dosis des Arzneimittels muss möglicherweise angepasst werden.

Informationen bezüglich Impfungen siehe Abschnitt 4.4.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Anakinra bei Schwangeren vor. Allerdings ergaben Reproduktionsstudien mit Kineret an Ratten und Kaninchen mit Dosen des 100fachen der Humandosis bei RA keine Hinweise auf schädliche Wirkungen in Bezug auf die Fertilität oder den Fetus.

Die Anwendung von Kineret während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Es ist nicht bekannt, ob Anakinra/Metabolite von Anakinra in die Muttermilch übertreten. Ein Risiko für das Neugeborene / Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen soll während der Behandlung mit Kineret unterbrochen werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

In placebokontrollierten Studien an Patienten mit RA waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen mit Kineret Reaktionen an der Einstichstelle, welche bei der Mehrzahl der Patienten leicht bis mäßig waren. Eine Reaktion an der Einstichstelle war der häufigste Grund für einen Studienabbruch bei mit Kineret behandelten RA-Patienten. Die Inzidenz von schwerwiegenden Nebenwirkungen in RA-Studien bei der empfohlenen Dosis von Kineret (100 mg/Tag) war vergleichbar mit der unter Placebo (7,1% verglichen mit 6,5% in der Placebogruppe). Die Inzidenz einer schwerwiegenden Infektion lag bei den mit Kineret behandelten Patienten höher als bei den Patienten, die Placebo erhielten (1,8% versus 0,7%). Ein Abfall der Neutrophilen trat bei Patienten, die Kineret erhielten, häufiger auf als unter Placebo.

Die Daten zu Nebenwirkungen bei Patienten mit CAPS stammen aus einer Open-Label-Studie an 43 Patienten mit NOMID/CINCA, die für einen Zeitraum bis zu 5 Jahren mit Kineret behandelt wurden, mit einer Kineret-Exposition von insgesamt 159,8 Patientenjahren. Während der 5-Jahres-Studie wurden bei 14 Patienten (32,6 %) 24 schwerwiegende Ereignisse beobachtet. 11 schwerwiegende Ereignisse bei 4 (9,3 %) Patienten wurden mit Kineret in Zusammenhang gebracht. Bei keinem Patienten musste die Behandlung mit Kineret aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen werden. Weder aus dieser Studie noch aus Nebenwirkungsberichten nach der Markteinführung gibt es Hinweise, dass sich das Gesamtsicherheitsprofil bei CAPS-Patienten von jenem bei RA-Patienten unterscheidet. Daher trifft die untenstehende Nebenwirkungstabelle auf die Behandlung mit Kineret sowohl bei RA- als auch bei CAPS-Patienten zu.

Die Nebenwirkungen sind nach der MedDRA-Systemorganklasse und -Häufigkeitskategorie aufgeführt. Die Häufigkeitskategorien sind nach folgender Konvention definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitskategorie sind die Nebenwirkungen nach Schweregrad absteigend geordnet.

Systemorganklassen gemäß MedDRA	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Schwerwiegende Infektionen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Neutropenie Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Allergische Reaktionen, einschließlich anaphylaktische Reaktionen, Angioödeme, Urtikaria und Pruritus
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig ($\geq 1/10$)	Kopfschmerzen
Leber- und Galleerkrankungen	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Erhöhte Leberenzyme
	Unbekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)	Nichtinfektiöse Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig ($\geq 1/10$)	Reaktionen an der Einstichstelle
	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Ausschlag
Untersuchungen	Sehr häufig ($\geq 1/10$)	Erhöhter Cholesterinspiegel im Blut

Schwerwiegende Infektionen

Die Häufigkeit schwerwiegender Infektionen in RA-Studien, die mit der empfohlenen Dosis (100 mg/Tag) durchgeführt wurden, war 1,8% bei mit Kineret behandelten Patienten und 0,7% bei mit Placebo behandelten Patienten. Die Rate schwerwiegender Infektionen blieb über einen Beobachtungszeitraum von bis zu 3 Jahren stabil. Die beobachteten Infektionen waren vorwiegend bakteriellen Ursprungs wie zum Beispiel Entzündungen des Unterhautgewebes, Pneumonie sowie Knochen- und Gelenkinfektionen. Die meisten Patienten setzten die Anwendung der Studienmedikation fort, nachdem die Infektion vollständig zurückgegangen war.

Bei 43 Patienten mit CAPS, die für bis zu 5 Jahre beobachtet wurden, betrug die Häufigkeit von schwerwiegenden Infektionen 0,1/Jahr, wobei Pneumonie und Gastroenteritis am häufigsten waren. Kineret wurde vorübergehend bei 1 Patient abgesetzt, bei allen anderen Patienten wurde die Behandlung mit Kineret während der Infektionen fortgesetzt.

Es traten im Verlauf der RA- bzw. CAPS-Studien keine Todesfälle aufgrund schwerwiegender Infektionen auf.

Seltene Fälle von opportunistischen Infektionen, einschließlich solcher, welche auf Pilz-, Mycobakterien-, Bakterien- und Viruspathogene zurückzuführen sind, wurden in klinischen RA-Studien und bei der Anwendung nach der Zulassung beobachtet. Infektionen wurden in allen Organsystemen beobachtet. Über Infektionen wurde bei Patienten, welche Kineret alleine, oder in Kombination mit immunsuppressiven Substanzen erhielten, berichtet.

Neutropenie

In placebokontrollierten RA-Studien mit Kineret war die Behandlung mit geringen Abnahmen der mittleren Gesamtleukozytenwerte und der absoluten Neutrophilenzahl (ANZ) assoziiert. Eine Neutropenie (ANZ $< 1,5 \times 10^9/l$) wurde bei 2,4% der mit Kineret behandelten Patienten verglichen mit 0,4% der Placebopatienten berichtet. Keiner dieser Patienten hatte eine schwerwiegende Infektion, die mit der Neutropenie assoziiert wurde.

Bei 2 von 43 CAPS-Patienten, die für bis zu 5 Jahre beobachtet wurden, wurde eine Neutropenie gemeldet. Beide Episoden verschwanden letztendlich unter der weitergeführten Behandlung mit Kineret.

Thrombozytopenie

In klinischen Studien an RA-Patienten wurden Fälle von Thrombozytopenie bei 1,9% der behandelten Patienten im Vergleich zu 0,3% in der Placebo-Gruppe gemeldet. Die Thrombozytopenie war leicht, d.h. die Thrombozytenzahl betrug $> 75 \times 10^9/l$. Eine leichte Thrombozytopenie wurde auch bei CAPS-Patienten beobachtet.

Während der Anwendungsbeobachtung von Kineret wurde Thrombozytopenie berichtet, einschließlich gelegentlicher Fälle, die auf eine schwere Thrombozytopenie hinwiesen (d.h. Thrombozytenzahl $< 10 \times 10^9/l$).

Maligne Erkrankungen

Das Risiko, Lymphome zu entwickeln, kann für Patienten mit RA höher (im Durchschnitt 2-3-fach) sein. In klinischen Studien zeigten Patienten, welche Kineret erhielten, eine höhere Inzidenz für Lymphome als die für die Normalbevölkerung zu erwartende Rate. Die Rate unter Kineret-Behandlung stimmt jedoch mit derjenigen überein, die im Allgemeinen für Patienten mit RA berichtet wurde.

Die Inzidenzrate für maligne Erkrankungen war in klinischen Studien bei mit Kineret behandelten Patienten und mit Placebo behandelten Patienten vergleichbar und unterschied sich nicht von der in der Normalbevölkerung. Ausserdem war die Gesamtinzidenz maligner Erkrankungen bei Patienten nach 3 Jahren Kineret-Exposition nicht erhöht.

Allergische Reaktionen

Allergische Reaktionen, einschließlich anaphylaktische Reaktionen, Angioödeme, Urtikaria, Ausschlag und Pruritus, wurden bei Kineret gelegentlich berichtet. Bei diesen Reaktionen handelte es sich überwiegend um makulopapulöse oder urtikarielle Ausschläge.

Bei 43 CAPS-Patienten, die für bis zu 5 Jahre beobachtet wurden, traten keine schwerwiegenden allergischen Ereignisse auf, und kein Ereignis erforderte den Abbruch der Behandlung mit Kineret.

Immunogenität

In klinischen Studien zur RA wurden 3% der erwachsenen Patienten mindestens einmal während der Studie seropositiv auf Antikörper, die die biologische Wirkung von Anakinra neutralisieren können, getestet. Das Auftreten dieser Antikörper war üblicherweise vorübergehend und nicht mit klinisch unerwünschten Reaktionen oder verminderter Wirksamkeit assoziiert. Zusätzlich wurden in einer klinischen Studie 6% der pädiatrischen Patienten mindestens einmal während der Studie seropositiv auf Antikörper, die die biologische Wirkung von Anakinra neutralisieren können, getestet.

Die meisten CAPS-Patienten in Studie 03-AR-0298 entwickelten Antikörper gegen Anakinra. Dies hatte keine klinisch signifikanten Auswirkungen auf die Pharmakokinetik, Wirksamkeit oder Unbedenklichkeit.

Hepatische Ereignisse

Bei klinischen Studien an Patienten mit RA und CAPS kam es gelegentlich zu einem vorübergehenden Anstieg der Leberenzyme, der jedoch nicht mit Anzeichen oder Symptomen eines Leberzellschadens in Verbindung gebracht wurde. Während der Anwendung nach der Zulassung wurden einzelne Fälle einer nicht-infektiösen Hepatitis gemeldet. Die während der Anwendung nach der Zulassung berichteten hepatischen Ereignisse traten hauptsächlich bei Patienten mit Risikofaktoren auf, z. B. erhöhte Transaminasen vor dem Beginn einer Behandlung mit Kineret.

Reaktionen an der Einstichstelle

Die häufigsten und konsistent im Zusammenhang mit einer Kineret Behandlung berichteten unerwünschten Wirkungen waren bei Patienten mit RA Reaktionen an der Einstichstelle. Die Mehrheit (95%) der Reaktionen an der Einstichstelle wurde als leicht bis mäßig berichtet. Diese wurden in der Regel durch eines oder mehrere der folgenden Symptome charakterisiert: Erythem, Ekchymose, Entzündung und Schmerzen. Bei einer Dosis von 100 mg/Tag entwickelten 71% der RA-Patienten eine Reaktion an der Einstichstelle, verglichen mit 28% der mit Placebo behandelten Patienten. Bei 43 CAPS-Patienten, die für bis zu 5 Jahre beobachtet wurden, brach kein Patient die Behandlung mit Kineret aufgrund von Reaktionen an der Einstichstelle dauerhaft oder vorübergehend ab. Diese Reaktionen an der Einstichstelle wurde normalerweise innerhalb der ersten 2 Wochen der Therapie berichtet und verschwanden innerhalb von 4-6 Wochen wieder. Nach dem ersten Behandlungsmonat war die Entwicklung von Reaktionen an der Einstichstelle bei Patienten, die zuvor keine Reaktionen an der Einstichstelle gezeigt hatten, gelegentlich.

Erhöhter Cholesterinspiegel im Blut

Im Rahmen klinischer Studien zu RA wurde bei 775 Patienten mit einer täglichen Kineret-Dosis von 30mg, 75mg, 150mg, 1mg/kg bzw. 2mg/kg ein Anstieg des Gesamtcholesterinspiegels um 2,4% bis 5,3% 2 Wochen nach Beginn der Behandlung mit Kineret ohne Dosis-Reaktions-Beziehung beobachtet. Ein ähnliches Muster wurde nach 24 Wochen Behandlung mit Kineret festgestellt. Die Placebo-Behandlung (n=213) führte zu einer Senkung des Gesamtcholesterinspiegels um ca. 2,2% in Woche 2 sowie 2,3% in Woche 24. Es liegen keine Daten zu LDL- bzw. HDL-Cholesterin vor.

Kinder und Jugendliche

Kineret wurde an 36 CAPS-Patienten im Alter von 8 Monaten bis < 18 Jahre für den Zeitraum von bis zu 5 Jahren untersucht. Mit der Ausnahme von Infektionen und damit einhergehenden Symptomen, die häufiger bei Patienten < 2 Jahren auftraten, war das Sicherheitsprofil in allen pädiatrischen Altersgruppen gleich. Das Sicherheitsprofil bei pädiatrischen Patienten glich jenem von Erwachsenen und es wurden keine neuen Nebenwirkungen von klinischer Relevanz beobachtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In klinischen Studien bei Patienten mit RA bzw. CAPS wurden keine dosislimitierenden Toxizitäten beobachtet. In Studien zur Sepsis erhielten 1015 Patienten Kineret in Dosierungen bis zu 2 mg/kg/Stunde intravenös (ca. das 35-fache der empfohlenen Dosis bei RA) über einen Behandlungszeitraum von 72 Stunden. Das Nebenwirkungsprofil aus diesen Studien unterscheidet sich insgesamt nicht von dem aus Studien zur rheumatoiden Arthritis.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, Interleukin-Inhibitoren, ATC-Code: L04AC03

Anakinra neutralisiert die biologische Aktivität von Interleukin-1 α (IL-1 α) und Interleukin-1 β (IL-1 β) indem es kompetitiv deren Bindung an den Interleukin-1 Typ I Rezeptor (IL-1RI) hemmt. Interleukin-1 (IL-1) ist ein zentrales proinflammatorisches Zytokin, das als Mediator vieler zellulärer Antworten dient, einschließlich solcher, die bei Synovitis wesentlich sind.

IL-1 findet sich im Plasma und der Synovialflüssigkeit von Patienten mit rheumatoider Arthritis. Eine Korrelation zwischen der IL-1 Konzentration im Plasma und der Aktivität der Erkrankung wurde berichtet. Anakinra hemmt *in vitro* die von IL-1 hervorgerufenen Reaktionen, einschließlich der Induktion von Stickstoffmonoxid und der Produktion von Prostaglandin E₂ und/oder von Kollagenase durch Synovialzellen, Fibroblasten und Chondrozyten.

Spontanmutationen im CIAS1/NLRP3-Gen wurden bei den meisten Patienten mit CAPS festgestellt. CIAS1/NLRP3 codiert für Cryopyrin, einen Bestandteil des Inflammasoms. Das aktivierte Inflammasom führt zu einer proteolytischen Reifung und Sekretion von IL-1 β , das ein breites Wirkungsspektrum, u. a. systemische Entzündung, aufweist. Unbehandelte CAPS-Patienten zeichnen sich durch erhöhte CRP-, SAA- und IL-6-Serumspiegel aus. Die Verabreichung von Kineret senkt die Akute-Phase-Proteine, und es wurde auch ein Rückgang der IL-6-Expression beobachtet. Ein niedrigerer Akute-Phase-Proteinspiegel lässt sich in den ersten Behandlungswochen beobachten.

Klinische Wirksamkeit und Unbedenklichkeit bei RA

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Anakinra in Kombination mit Methotrexat wurden bei 1790 RA-Patienten im Alter \geq 18 Jahren mit unterschiedlichen Schweregraden der Erkrankung nachgewiesen.

Ein klinisches Ansprechen auf Anakinra setzte im Allgemeinen innerhalb von 2 Wochen nach Beginn der Behandlung ein und hielt bei fortgesetzter Anakinra-Gabe an. Ein maximales klinisches Ansprechen wurde in der Regel innerhalb von 12 Wochen nach Beginn der Behandlung beobachtet.

Bei kombinierter Behandlung mit Anakinra und Methotrexat zeigt sich eine statistisch und klinisch signifikante Abnahme des Schweregrades der Symptome der rheumatoiden Arthritis bei Patienten, die auf Methotrexat allein nur unzureichend angesprochen haben (Ansprechrate 38% versus 22%, ermittelt nach ACR₂₀ Kriterien). Signifikante Verbesserungen werden im Hinblick auf Schmerzen, Anzahl der schmerzhaften Gelenke, körperliche Funktion (HAQ Score), Akute-Phase-Proteine und in der Gesamtbeurteilung durch Patient und Arzt gesehen.

In einer klinischen Studie mit Anakinra wurden Röntgenuntersuchungen durchgeführt. Diese zeigten keine nachteilige Wirkung auf den Gelenkknorpel.

Klinische Wirksamkeit und Unbedenklichkeit bei CAPS

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Kineret wurden bei CAPS-Patienten mit unterschiedlichen Schweregraden der Erkrankung nachgewiesen. In einer klinischen Studie mit 43 erwachsenen und pädiatrischen Patienten (36 Patienten im Alter von 8 Monaten bis < 18 Jahren) mit schwerem CAPS (NOMID/CINCA bzw. MWS) wurde innerhalb von 10 Tagen nach Beginn der Behandlung bei allen Patienten eine klinische Reaktion auf Anakinra beobachtet, die bei fortgesetzter Verabreichung von Kineret bis zu 5 Jahre anhält.

Kineret verringert signifikant die Manifestationen des CAPS, einschließlich des Rückgangs von häufig auftretenden Symptomen wie Fieber, Ausschlag, Gelenkschmerzen, Kopfschmerzen, Fatigue und gerötete Augen. Ein rascher und anhaltender Abfall der Konzentration an inflammatorischen Biomarkern; Serum-Amyloid A (SAA), C-reaktivem Protein (CRP) und der Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) sowie eine Normalisierung der inflammatorischen

hämatologischen Veränderungen wurden beobachtet. Bei schweren Formen des CAPS verbessert eine Langzeitbehandlung die systemischen organbezogenen Entzündungsmanifestationen des Auges, Innenohrs und zentralen Nervensystems. Die Hör- und Sehschärfe verschlechterten sich nicht weiter unter der Behandlung mit Anakinra.

Eine Analyse von behandlungsbedingten, durch das Vorliegen der CIAS1-Mutation klassifizierten Nebenwirkungen zeigte keine größeren Unterschiede zwischen den CIAS1- und nicht-CIAS1-Gruppen bei der Gesamtrate an Nebenwirkungen, die 7,4 bzw. 9,2 betrug. Ähnliche Raten wurden für die SOC-Gruppen erzielt, außer bei den Nebenwirkungen am Auge mit 55 Ereignissen (Rate von 0,5), davon 35 okuläre Hyperämien (was auch ein Symptom des CAPS sein könnte) in der CIAS1-Gruppe und 4 solche Ereignisse in der nicht-CIAS1-Gruppe (Rate von 0,1).

Kinder und Jugendliche

Insgesamt ist das Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von Kineret bei Erwachsenen und pädiatrischen CAPS-Patienten vergleichbar.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für CAPS und RA (JIA) eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Ergebnisse von Studien zu Kineret in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Sicherheit bei pädiatrischen Patienten mit RA (JIA)

Kineret wurde im Rahmen einer randomisierten, einfach verblindeten multizentrischen Studie an 86 Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis (JIA, Alter 2-17 Jahre) mit polyartikulärem Verlauf untersucht. Die Studienteilnehmer erhielten eine Tagesdosis von 1 mg/kg subkutan bis zu einer Höchstdosis von 100 mg. Jene 50 Patienten, die nach einer 12-wöchigen Open-Label-Phase klinisch ansprachen, wurden auf Kineret (25 Patienten) bzw. Placebo (25 Patienten) mit täglicher Verabreichung für weitere 16 Wochen randomisiert. Eine Untergruppe dieser Patienten setzte die Open-Label-Behandlung mit Kineret für die Dauer von bis zu 1 Jahr im Rahmen einer begleitenden Extensionsstudie fort. In diesen Studien wurde ein ähnliches Nebenwirkungsprofil wie bei erwachsenen RA-Patienten beobachtet. Diese Studiendaten reichen nicht aus, um die Wirksamkeit zu belegen. Daher wird Kineret bei juveniler idiopathischer Arthritis nicht empfohlen.

Immunogenität

Siehe Abschnitt 4.8.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die absolute Bioverfügbarkeit von Anakinra nach einer subkutanen Bolusinjektion von 70 mg liegt bei gesunden Probanden (n = 11) bei 95%. Der Absorptionsprozess ist der limitierende Faktor für die Geschwindigkeit der Elimination von Anakinra aus dem Plasma nach subkutaner Injektion. Bei Patienten mit RA wurden die maximalen Plasmakonzentrationen von Anakinra 3 bis 7 Stunden nach subkutaner Gabe von Anakinra in klinisch relevanten Dosen (1 bis 2 mg/kg; n = 18) erreicht. Die Plasmakonzentration sank ohne erkennbare Verteilungsphase und die terminale Halbwertszeit lag zwischen 4 bis 6 Stunden. Bei Patienten mit RA wurde nach täglicher subkutaner Gabe für bis zu 24 Wochen keine unerwartete Kumulation von Anakinra beobachtet. Die geschätzten Mittelwerte (SD) für Clearance (CL/F) und Verteilungsvolumen (Vd/F) nach Populationsanalyse der Daten zweier PK-Studien an 35 Patienten mit RA betrug 105 (27) ml/min bzw. 18,5 (11) l. Human- und Tierdaten belegten, dass Anakinra primär über die Niere ausgeschieden wird. Die Clearance von Anakinra bei Patienten mit RA stieg mit zunehmender Kreatinin-Clearance.

Der Einfluss demographischer Kovariablen auf die Pharmakokinetik von Anakinra wurde mittels einer pharmakokinetischen Populationsanalyse untersucht, die 341 Patienten umfasste, welche bis zu 24 Wochen lang täglich eine subkutane Injektion von Anakinra in Dosen von 30, 75 und 150 mg erhielten. Die geschätzte Clearance von Anakinra nahm mit steigender Kreatinin-Clearance und zunehmendem Körpergewicht zu. Die pharmakokinetische Populationsanalyse zeigte, dass der mittlere Plasma-Clearancewert nach subkutaner Bolusgabe bei Männern ca. 14% höher lag als bei

Frauen und bei Probanden < 65 Jahren um ca. 10% höher lag als bei Probanden ≥ 65 Jahren. Geschlecht und Alter waren jedoch nach Einstellung bzgl. Kreatinin-Clearance und Körpergewicht keine signifikanten Faktoren für die mittlere Plasma-Clearance. Eine Dosisanpassung nach Alter oder Geschlecht ist nicht erforderlich.

Im Allgemeinen gleicht das pharmakokinetische Profil bei Patienten mit CAPS jenem bei Patienten mit RA. Bei Patienten mit CAPS wurde im Wesentlichen eine Dosislinearität mit leichter Tendenz zu einem steilerem als rein proportionalem Anstieg festgestellt. Es liegen keine pharmakokinetischen Daten zu Kindern < 4 Jahren vor; es sind jedoch klinische Erfahrungen ab einem Alter von 8 Monaten verfügbar, und bei Therapiebeginn mit der empfohlenen Tagesdosis von 1-2 mg/kg ergaben sich keine Sicherheitsbedenken. Es gibt keine pharmakokinetischen Daten zu älteren Patienten mit CAPS. Eine Verteilung im Liquor wurde nachgewiesen.

Leberfunktionsstörung

Es wurde eine Studie mit 12 Patienten mit Leberdysfunktion (Child-Pugh-Klasse B) durchgeführt, die eine intravenöse Einzeldosis von 1 mg/kg erhielten. Die pharmakokinetischen Parameter unterschieden sich nicht wesentlich von gesunden Probanden, mit Ausnahme einer um ca. 30 % geringeren Clearance im Vergleich zu Daten aus einer Studie an gesunden Probanden. Eine entsprechende Verringerung der Kreatinin-Clearance wurde in der Leberinsuffizienz-Population festgestellt. Demnach lässt sich die Abnahme der Clearance höchstwahrscheinlich durch die Abnahme der Nierenfunktion in dieser Population erklären.

Diese Daten sprechen dafür, dass keine Dosisanpassung bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung Child-Pugh-Klasse B erforderlich ist. Siehe Abschnitt 4.2.

Nierenfunktionsstörung

Die mittlere Plasma-Clearance von Kineret bei Personen mit leichter (Kreatinin-Clearance 50-80 ml/min) und mäßiger (Kreatinin-Clearance 30-49 ml/min) Niereninsuffizienz verringerte sich um 16 % bzw. 50 %. Bei schwerer Niereninsuffizienz und terminaler Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) verringerte sich die mittlere Plasma-Clearance um 70 % bzw. 75 %. Weniger als 2,5 % der verabreichten Kineret-Dosis wurde durch Hämodialyse oder kontinuierliche ambulante Peritonealdialyse eliminiert. Diese Daten sprechen dafür, dass bei Patienten mit leichter Niereninsuffizienz (CLcr 50 bis 80 ml/Minute) keine Dosisanpassung erforderlich ist. Siehe Abschnitt 4.2.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Anakinra zeigte bei der Ratte in Dosierungen, die bis zu hundertmal höher lagen als die beim Menschen, keine Auswirkungen auf Fruchtbarkeit, Frühentwicklung, Entwicklung des Embryos/Fetus oder peri- und postnatale Entwicklung. Beim Kaninchen wurden keine Auswirkungen auf die Entwicklung des Embryos/Fetus bei Dosierungen beobachtet, welche die Dosierung beim Menschen um das Hundertfache überstiegen.

In Standardtestreihen zur Ermittlung des DNA-Gefährdungspotentials, induzierte Anakinra in Bakterien- oder Säugetierzellen keine Genmutationen. Darüber hinaus war durch Anakinra die Inzidenz von Chromosomenanomalien oder Mikronuklei in Knochenmarkzellen bei Mäusen nicht erhöht. Es wurden keine Langzeitstudien durchgeführt, um das kanzerogene Potential von Anakinra zu untersuchen. Daten von Mäusen mit IL-1ra Überexpression und von IL-1ra Mutant Knock-out Mäusen ergaben keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für eine Tumorentwicklung.

Eine konventionell durchgeführte toxikologische und toxikokinetische Interaktionsstudie an Ratten erbrachte keinen Hinweis darauf, dass Kineret das toxikologische oder pharmakokinetische Profil von Methotrexat verändert.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Citronensäure, wasserfrei
Natriumchlorid
Natriumedetat-Dihydrat
Polysorbat 80
Natriumhydroxid
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Zum Zwecke der ambulanten Anwendung kann Kineret einmalig, vor Ablauf des Verfalldatums, über einen Zeitraum von 12 Stunden, bei Temperaturen nicht über 25 °C, außerhalb des Kühlschranks gelagert werden. Nach diesem Zeitraum darf das Produkt nicht wieder zurück in den Kühlschrank gelegt werden sondern muss verworfen werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

0,67 ml Injektionslösung in einer graduierten Fertigspritze aus Glas (Glasart I) mit einem Gummistopfen (aus Bromobutylkautschuk) und einer Kanüle Nr. 29 (Gauge). Die Fertigspritze verfügt über eine äußere Nadelschutzkappe aus Hartplastik die an einer inneren Nadelabdeckung befestigt ist. Keiner der Spritzen- oder Nadelschutzbestandteile wurden aus Naturkautschuklatex hergestellt.

Packungen mit 1, 7 oder 28 (Bündelpackung mit 4 Packungen á 7 Fertigspritzen) Fertigspritzen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Kineret ist eine sterile, unkonservierte Lösung. Zur einmaligen Anwendung bestimmt.

Nicht schütteln. Die Fertigspritze sollte vor der Injektion Raumtemperatur erreichen.

Vor der Anwendung muss die Lösung optisch auf Schwebeteilchen und Verfärbungen untersucht werden. Es dürfen nur klare, farblose bis weißliche Lösungen injiziert werden, welche durchsichtige bis weißliche, nicht-kristalline Partikel enthalten können, die für das Produkt typisch sind.

Das Vorhandensein dieser Partikel hat keine Auswirkung auf die Qualität des Produktes.

Die Fertigspritze ist zum einmaligen Gebrauch vorgesehen. Nicht verwendetes Arzneimittel muss entsorgt werden. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 8. März 2002
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20. März 2007

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

**A HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND
HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

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

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

**B BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN
GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR
DAS INVERKEHRBRINGEN**

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND
WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch:

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat in Abstimmung mit den zuständigen nationalen Behörden eines jeden Mitgliedsstaates, in dem Kineret vermarktet wird, sowie vor der Vermarktung in etwaigen zusätzlichen Mitgliedsstaaten, Inhalt und Format des Informationsmaterials festzulegen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat sicherzustellen, dass alle behandelnden Ärzte, die KINERET verschreiben, folgendes Material erhalten:

- Informationsmaterial für Leistungserbringer
- Informationsmaterial für Patienten und Betreuungspersonen

Das Informationsmaterial für Leistungserbringer muss die folgenden Schlüsselinformationen enthalten:

- Die Wichtigkeit, Patienten und/oder Betreuungspersonen die Verwendung der neuen graduierten Spritze und die korrekte Injektionstechnik zu erklären
- Die Wichtigkeit, Patienten und/oder Betreuungspersonen mit dem Informationsmaterial zu versorgen

Das Informationsmaterial für Patienten und Betreuungspersonen enthält die folgenden Schlüsselinformationen:

- Anleitung zur Verwendung der graduierten Spritze
- Anleitung zum korrekten Injektionsverfahren und zur Entsorgung gebrauchter Spritzen
- Vorgehensweise bei Reaktionen an der Einstichstelle

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FERTIGSPRITZE KARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Kineret 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze.
Anakinra

2. WIRKSTOFF(E)

Jede 0,67 ml Fertigspritze enthält 100 mg Anakinra.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Wasserfreie Citronensäure, Natriumchlorid, Natriumedetat-Dihydrat, Polysorbat 80, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung in einer Fertigspritze.
1 Fertigspritze
7 Fertigspritzen
Bündelpackung: 28 (4 x 7) Fertigspritzen

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einmalgebrauch.
Zur subkutanen Anwendung.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/02/203/001 – 1 er Pack
EU/1/02/203/002 – 7 er Pack
EU/1/02/203/003 – 28 er Pack

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Kineret 100 mg

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

PACKUNG MIT 7 FERTIGSPRITZEN ALS ZWISCHENPACKUNG / TEIL DER BÜNDELPACKUNG (OHNE BLUE BOX)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Kineret 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze.
Anakinra

2. WIRKSTOFF(E)

Jede 0,67 ml Fertigspritze enthält 100 mg Anakinra.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Wasserfreie Citronensäure, Natriumchlorid, Natriumedetat-Dihydrat, Polysorbat 80, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung in einer Fertigspritze.
7 Fertigspritzen
Diese Packung enthält 7 Fertigspritzen als Teil einer Bündelpackung mit 28 Fertigspritzen.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einmalgebrauch.
Zur subkutanen Anwendung.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/02/203/003

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Kineret 100 mg

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

FERTIGSPRITZEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Kineret 100 mg Injektionszubereitung.
Anakinra

SC

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP.

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

0,67 ml

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FERTIGSPRITZE KARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Kineret 100 mg/0,67 ml Injektionslösung in Fertigspritze.
Anakinra

2. WIRKSTOFF(E)

Jede 0,67 ml graduierte Fertigspritze enthält 100 mg Anakinra.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Wasserfreie Citronensäure, Natriumchlorid, Natriumedetat-Dihydrat, Polysorbat 80, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung in Fertigspritze.
1 GRADUIERTE Fertigspritze
7 GRADUIERTE Fertigspritzen
Bündelpackung: 28 (4 x 7) GRADUIERTE Fertigspritzen

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einmalgebrauch.
Zur subkutanen Anwendung.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/02/203/005 – 1 er Pack
EU/1/02/203/006 – 7 er Pack
EU/1/02/203/007 – 28 er Pack

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Kineret 100 mg 0,67 ml

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

PACKUNG MIT 7 FERTIGSPRITZEN ALS ZWISCHENPACKUNG / TEIL DER BÜNDELPACKUNG (OHNE BLUE BOX)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Kineret 100 mg/0,67 ml Injektionslösung in Fertigspritze.
Anakinra

2. WIRKSTOFF(E)

Jede 0,67 ml graduierte Fertigspritze enthält 100 mg Anakinra.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Wasserfreie Citronensäure, Natriumchlorid, Natriumedetat-Dihydrat, Polysorbat 80, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung in Fertigspritze
7 GRADUIERTE Fertigspritzen
Diese Packung enthält 7 Fertigspritzen als Teil einer Bündelpackung mit 28 Fertigspritzen.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einmalgebrauch.
Zur subkutanen Anwendung.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/02/203/007

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Kineret 100 mg 0,67 ml

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

FERTIGSPRITZEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Kineret 100 mg/0,67 ml Injektionszubereitung.
Anakinra

SC

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

0,67 ml

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Kineret 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze Anakinra

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Kineret und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Kineret beachten?
3. Wie ist Kineret anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Kineret aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Kineret und wofür wird es angewendet?

Kineret enthält den Wirkstoff Anakinra. Dies ist ein Zytokin (ein immunsuppressiver Wirkstoff), das zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis eingesetzt wird. Zytokine sind Proteine, die von Ihrem Körper zur Koordination der Kommunikation zwischen den Zellen produziert werden und die bei der Kontrolle der Zellaktivitäten mitwirken. Bei der rheumatoiden Arthritis produziert Ihr Körper zu viel von einem Zytokin, das als Interleukin-1 bezeichnet wird. Daraus ergeben sich schädliche Wirkungen wie Schwellungen und Schädigung des Gewebes. Normalerweise produziert Ihr Körper ein Protein, das die schädigenden Wirkungen von Interleukin-1 hemmt. Der Wirkstoff von Kineret ist Anakinra; er funktioniert auf dieselbe Weise wie Ihr natürliches Interleukin-1-hemmendes Protein. Anakinra wird durch DNA-Technologie unter Verwendung des Mikroorganismus *E. coli* hergestellt.

Kineret wird zur Behandlung der Symptome von rheumatoider Arthritis (RA) bei Erwachsenen (18 Jahre und älter) in Kombination mit einem anderen Arzneimittel, Methotrexat, eingesetzt. Kineret ist für Patienten bestimmt, die nicht ausreichend auf Methotrexat allein ansprechen, um die rheumatoide Arthritis zu kontrollieren.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Kineret beachten?

Kineret darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Anakinra oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind;
- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen andere Produkte sind, welche durch DNA-Technologie unter Verwendung des Mikroorganismus *E. coli* hergestellt werden;
- wenn Sie eine schwere Nierenfunktionsstörung (Nierenschädigung) haben;
- wenn Sie laut Blutuntersuchung eine Neutropenie (geringe Anzahl der weißen Blutkörperchen) haben.

Wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt,

- wenn Sie nach der Injektion von Kineret einen Hautausschlag am ganzen Körper bekommen, kurzatmig werden, Pfeifgeräusche beim Atmen bemerken, einen schnellen Puls bekommen oder schwitzen. Dies können Anzeichen dafür sein, dass Sie gegenüber Kineret allergisch sind.

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Kineret ist erforderlich,

- wenn Sie eine Vorgeschichte von wiederkehrenden Infektionen haben oder an Asthma leiden. Kineret kann diese Zustände verschlimmern;
- wenn Sie Krebs haben. Ihr Arzt muss entscheiden, ob Sie Kineret dennoch verwenden dürfen;
- wenn Sie erhöhte Leberenzyme haben;
- wenn Sie geimpft werden müssen. Während der Behandlung mit Kineret dürfen Sie keine Lebendimpfstoffe erhalten.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Kineret bei Kindern und Jugendlichen mit rheumatoider Arthritis ist bisher nicht umfassend untersucht worden und kann daher nicht empfohlen werden.

Anwendung von Kineret zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden.

Sogenannte Tumornekrosefaktor-Hemmer (TNF-Hemmer) wie zum Beispiel Etanercept sollten nicht zusammen mit Kineret angewendet werden, da sich das Infektionsrisiko dadurch erhöhen kann.

Wenn Sie mit der Anwendung von Kineret beginnen, geht die chronische Entzündung in Ihrem Körper zurück. Dies bedeutet möglicherweise, dass die Dosis anderer Arzneimittel, z. B. Warfarin oder Phenytoin, angepasst werden muss.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Kineret wurde nicht bei schwangeren Frauen untersucht. Die Anwendung von Kineret während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen. Frauen im gebärfähigen Alter müssen bei der Anwendung von Kineret eine angemessene Verhütungsmethode anwenden.

Es ist nicht bekannt, ob Anakinra in die Muttermilch übertritt. Sie müssen das Stillen beenden, wenn Sie Kineret anwenden.

Kineret enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 100 mg Dosis, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Kineret anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Anweisung des Arztes an. Falls Sie unsicher sind, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker. Kineret muss einmal täglich unter die Haut gespritzt werden (subkutan). Sie sollten versuchen, die Injektion jeden Tag zur gleichen Zeit vorzunehmen.

Wenn Sie sich Kineret selbst spritzen

Möglicherweise entscheidet Ihr Arzt, dass es zweckmäßiger für Sie ist, wenn Sie sich Kineret selbst spritzen. Ihr Arzt oder Ihr Krankenpflegepersonal werden Ihnen zeigen, wie Sie sich selbst spritzen. Versuchen Sie es jedoch nicht selbst, wenn Sie noch nicht entsprechend geschult worden sind.

Lesen Sie bitte die Anleitung zur Selbstinjektion von Kineret am Ende dieser Packungsbeilage.

Wenn Sie eine größere Menge von Kineret angewendet haben, als Sie sollten

Es dürften keine schwerwiegenden Probleme auftreten, wenn Sie versehentlich mehr Kineret anwenden als notwendig. Jedoch sollten Sie sich an Ihren Arzt, Ihr Krankenpflegepersonal oder Ihren

Apotheker wenden, wenn dies vorkommt. Wenden Sie sich in jedem Fall sofort an Ihren Arzt oder Ihr Krankenpflegepersonal, wenn Sie sich in irgendeiner Weise unwohl fühlen.

Wenn Sie die Anwendung von Kineret vergessen haben

Wenn Sie einmal vergessen haben, eine Dosis von Kineret anzuwenden, sollten Sie sich an Ihren Arzt wenden, um mit ihm zu besprechen, wann die nächste Dosis anzuwenden ist.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Wenn Sie Folgendes an sich bemerken, informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt:

- **Schwerwiegende Infektionen** wie z. B. Lungenentzündung (eine Infektion des Brustraums) oder Infektionen der Haut können während der Behandlung mit Kineret auftreten. Die Symptome können Fieber, Husten sowie Rötung und Schmerzempfindlichkeit der Haut einschließen.
- **Schwerwiegende allergische Reaktionen** treten gelegentlich auf. Jedes der folgenden Symptome kann auf eine allergische Reaktion auf Kineret hinweisen, so dass Sie sofortige medizinische Hilfe aufsuchen sollten. Injizieren Sie kein Kineret mehr.
 - Schwellung des Gesichts, der Zunge oder der Kehle
 - Schluck- oder Atembeschwerden
 - Plötzlicher Pulsanstieg oder Schwitzen
 - Juckende Haut oder Hautausschlag

Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 von 10 Anwendern betreffen):

- Rötung, Schwellung, Bluterguss oder Juckreiz an der Einstichstelle. Diese Symptome sind in der Regel leicht bis mäßig und können häufiger zu Beginn Ihrer Behandlung auftreten.
- Kopfschmerzen.
- Erhöhter Gesamtcholesterinspiegel im Blut.

Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Anwendern betreffen):

- Neutropenie (geringe Anzahl an weißen Blutkörperchen) nach Bestimmung durch einen Bluttest. Dies kann das Risiko erhöhen, dass Sie an einer Infektion erkranken. Symptome einer Infektion können Fieber oder eine Halsentzündung einschließen.
- Schwerwiegende Infektionen, wie z. B. Lungenentzündung (eine Infektion des Brustraums) oder Infektionen der Haut.
- Thrombozytopenie (verminderte Anzahl der Blutplättchen).

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Anwendern betreffen):

- Schwerwiegende allergische Reaktionen mit Schwellung des Gesichts, der Zunge oder der Kehle, Schluck- oder Atembeschwerden, plötzliche Pulsanstiege oder Schwitzen und juckende Haut oder Hautausschlag.
- Erhöhte Leberwerte laut Blutuntersuchung.

Nebenwirkungen mit nicht bekannter Häufigkeit (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

- Anzeichen einer Leberfunktionsstörung wie gelbliche Haut und Augen, Übelkeit, Appetitverlust, dunkler Urin und heller Stuhl.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzuzeigen.

Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Kineret aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton unter EXP:“ bzw. „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C). Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Wenden Sie Kineret nicht an, wenn Sie den Eindruck haben, dass es gefroren war. Sobald eine Fertigspritze aus dem Kühlschrank entnommen worden ist und Raumtemperatur (bis zu 25 °C) erreicht hat, muss sie entweder innerhalb von 12 Stunden verwendet oder werden.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Kineret enthält

- Der Wirkstoff heißt Anakinra. Jede Fertigspritze enthält 100 mg Anakinra.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Wasserfreie Citronensäure, Natriumchlorid, Natriumedetat-Dihydrat, Polysorbat 80, Natriumhydroxid und Wasser für Injektionszwecke.

Wie Kineret aussieht und Inhalt der Packung

Kineret ist eine klare, farblose bis weißliche Injektionslösung, die gebrauchsfertig in Fertigspritzen geliefert wird. Die Lösung kann durchsichtige bis weißliche Eiweiß-Partikel enthalten. Das Vorhandensein dieser Partikel hat keine Auswirkung auf die Qualität des Produktes.

Die Packungen enthalten 1, 7 oder 28 (Bündelpackung mit 4 Packungen á 7 Fertigspritzen) Fertigspritzen.

Es sind möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Informationen wie Sie sich Kineret selbst spritzen können

Dieser Abschnitt enthält Informationen darüber, wie Sie sich Kineret selbst spritzen können. Es ist wichtig, dass Sie nicht versuchen, sich selbst zu spritzen, wenn Sie nicht vorher von Ihrem Arzt oder

Apotheker entsprechend geschult worden sind. Wenn Sie sich hinsichtlich der Verabreichung der Injektion nicht sicher sind oder Fragen haben, bitten Sie Ihren Arzt oder Ihren Apotheker um Hilfe.

Wie wenden Sie oder die Person, die Sie spritzt, die Kineret Fertigspritze an?

Sie geben sich jeden Tag zur gleichen Zeit eine Injektion. Kineret wird dabei direkt unter die Haut gespritzt. Eine solche Injektion wird als subkutane Injektion bezeichnet.

Ausstattung

Um sich selbst eine subkutane Injektion zu geben, brauchen Sie:

- Eine neue Fertigspritze mit Kineret; und
- Alkoholtupfer oder ein anderes Desinfektionsmittel.

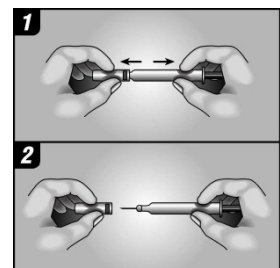
Was müssen Sie tun, bevor Sie sich selbst eine subkutane Kineret-Injektion geben?

1. Nehmen Sie Ihre Kineret-Fertigspritze aus dem Kühlschrank.
2. Die Fertigspritze darf nicht geschüttelt werden.
3. Prüfen Sie das Verfalldatum auf dem Etikett der Fertigspritze (Verwendbar bis:). Verwenden Sie sie nicht, wenn der letzte Tag des angegebenen Monats bereits in der Vergangenheit liegt.
4. Prüfen Sie das Aussehen von Kineret. Es muss eine klare, farblose bis weißliche Lösung sein. Die Lösung kann durchsichtige bis weißliche Eiweiß-Partikel enthalten. Das Vorhandensein dieser Partikel hat keine Auswirkung auf die Qualität des Produktes. Die Lösung sollte nicht angewendet werden, wenn sie verfärbt oder trübe ist, oder wenn sie andere als die durchsichtigen bis weißlichen Partikel enthält.
5. Die Injektion wird angenehmer, wenn Sie die Fertigspritze 30 Minuten liegen lassen, bis sie Raumtemperatur erreicht hat, oder indem Sie die Fertigspritze einige Minuten in der Hand halten. Wärmen Sie Kineret **keinesfalls** auf eine andere Weise auf (beispielsweise nicht im Mikrowellengerät oder in heißem Wasser erwärmen).
6. Entfernen Sie **nicht** die Schutzkappe von der Spritze, bevor Sie zu Ihrer Selbstinjektion vorbereitet sind.
7. **Waschen Sie sich gründlich die Hände.**
8. Suchen Sie sich eine passende, gut beleuchtete, saubere Fläche und legen Sie dort alles in Reichweite, was Sie für die Injektion benötigen.

Wie bereiten Sie die Kineret-Injektion vor?

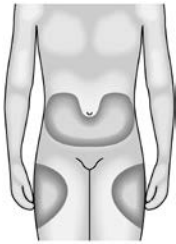
Bevor Sie sich Kineret spritzen, müssen Sie Folgendes tun:

1. Halten Sie den Korpus der Fertigspritze fest und nehmen Sie vorsichtig die Kappe, ohne sie zu drehen, von der Injektionsnadel ab. Ziehen Sie die Kappe gerade ab, wie in Abb. 1 und 2 dargestellt. Berühren Sie nicht die Injektionsnadel und drücken Sie nicht auf den Kolben der Spritze.
2. Sie werden eventuell eine kleine Luftblase in der Fertigspritze bemerken. Sie müssen diese nicht vor der Injektion entfernen. Die Injektion mit der Luftblase ist unbedenklich.
3. Nun können Sie die Fertigspritze benutzen.



Wohin sollen Sie sich spritzen?

Am besten eignen sich folgende Stellen:



- oberer Oberschenkelbereich und
- Bauch mit Ausnahme der Nabelregion.

Wählen Sie jedes Mal eine andere Einstichstelle, da sonst Wunde Stellen auftreten können. Wenn Sie von einer anderen Person gespritzt werden, kann auch die Armrückseite gewählt werden.

Wie spritzen Sie sich selbst?

1. Desinfizieren Sie die Haut mit einem Alkoholtupfer und nehmen Sie die Haut fest zwischen Daumen und Zeigefinger, ohne sie zu quetschen.
2. Stechen Sie mit der Injektionsnadel unter die Hautoberfläche, wie es Ihnen Ihr Arzt oder Krankenpflegepersonal gezeigt hat.
3. Spritzen Sie die Flüssigkeit langsam und gleichmäßig und halten Sie dabei immer die Hautpartie fest.
4. Sobald Sie die Flüssigkeit eingespritzt haben, entfernen Sie die Injektionsnadel und lassen die Haut los.
5. Verwenden Sie jede Spritze nur für eine Injektion.

Bitte beachten Sie

Sollten Sie Probleme haben, scheuen Sie sich nicht, Ihren Arzt oder Apotheker um Hilfe und Rat zu bitten.

Entsorgung gebrauchter Spritzen

- Die Schutzkappe darf nicht wieder auf gebrauchte Injektionsnadeln gesteckt werden.
- Die gebrauchten Fertigspritzen für Kinder unzugänglich aufbewahren.
- Werfen Sie Ihre gebrauchten Fertigspritzen niemals in den normalen Abfalleimer.
- Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Kineret 100 mg/0,67 ml Injektionslösung in Fertigspritze Anakinra

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Kineret und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Kineret beachten?
3. Wie ist Kineret anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Kineret aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Kineret und wofür wird es angewendet?

Kineret enthält den Wirkstoff Anakinra. Dies ist ein Zytokin (ein immunsuppressiver Wirkstoff), das zur Behandlung folgender Erkrankungen eingesetzt wird:

- Rheumatoide Arthritis (RA)
- Cryopyrin-assoziierte periodische Syndrome (CAPS), zu denen folgende autoinflammatorische Erkrankungen zählen:
 - Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease (NOMID), auch als chronisches infantiles neuro-kutaneo-artikuläres Syndrom (CINCA) bezeichnet,
 - Muckle-Wells-Syndrom (MWS),
 - Familiäres kälteinduziertes autoinflammatorisches Syndrom (FCAS)

Zytokine sind Proteine, die von Ihrem Körper zur Koordination der Kommunikation zwischen den Zellen produziert werden und die bei der Kontrolle der Zellaktivitäten mitwirken. Bei der rheumatoiden Arthritis und bei CAPS produziert Ihr Körper zu viel von einem Zytokin, das als Interleukin-1 bezeichnet wird. Daraus ergeben sich schädliche Wirkungen, die zu Entzündungen führen und die Symptome der Erkrankung verursachen. Normalerweise produziert Ihr Körper ein Protein, das die schädigenden Wirkungen von Interleukin-1 hemmt. Der Wirkstoff von Kineret ist Anakinra; er funktioniert auf dieselbe Weise wie Ihr natürliches Interleukin-1-hemmendes Protein. Anakinra wird durch DNA-Technologie unter Verwendung des Mikroorganismus *E. coli* hergestellt.

Bei rheumatoider Arthritis (RA) wird Kineret zur Behandlung der Symptome der Erkrankung bei Erwachsenen (18 Jahre und älter) in Kombination mit einem anderen Arzneimittel, Methotrexat, eingesetzt. Kineret ist für Patienten bestimmt, die nicht ausreichend auf Methotrexat allein ansprechen, um die rheumatoide Arthritis zu kontrollieren.

Bei Cryopyrin-assoziierten periodischen Syndromen (CAPS) wird Kineret zur Behandlung der mit der Erkrankung einhergehenden Entzündungszeichen und -symptome, wie etwa Ausschlag, Gelenkschmerzen, Fieber, Kopfschmerzen und Fatigue bei Erwachsenen und Kindern (8 Monate und älter) eingesetzt.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Kineret beachten?

Kineret darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Anakinra oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind;
- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen andere Produkte sind, welche durch DNA-Technologie unter Verwendung des Mikroorganismus *E. coli* hergestellt werden;
- wenn Sie eine schwere Nierenfunktionsstörung (Nierenschädigung) haben;
- wenn Sie laut Blutuntersuchung eine Neutropenie (geringe Anzahl der weißen Blutkörperchen) haben.

Wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt,

- wenn Sie nach der Injektion von Kineret einen Hautausschlag am ganzen Körper bekommen, kurzatmig werden, Pfeifgeräusche beim Atmen bemerken, einen schnellen Puls bekommen oder schwitzen. Dies können Anzeichen dafür sein, dass Sie gegenüber Kineret allergisch sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Kineret anwenden,

- wenn Sie eine Vorgeschichte von wiederkehrenden Infektionen haben oder an Asthma leiden. Kineret kann diese Zustände verschlimmern;
- wenn Sie Krebs haben. Ihr Arzt muss entscheiden, ob Sie Kineret dennoch anwenden dürfen;
- wenn Sie erhöhte Leberenzyme haben;
- wenn Sie geimpft werden müssen. Während der Behandlung mit Kineret dürfen Sie keine Lebendimpfstoffe erhalten.

Kinder und Jugendliche

- RA: Die Anwendung von Kineret bei Kindern und Jugendlichen mit rheumatischer Arthritis ist bisher nicht umfassend untersucht worden und kann daher nicht empfohlen werden.
- CAPS: Kineret wird bei Kindern unter 8 Monaten nicht empfohlen, da für diese Altersgruppe keine Daten vorliegen.

Anwendung von Kineret zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel anzuwenden.

Sogenannte Tumornekrosefaktor-Hemmer (TNF-Hemmer) wie zum Beispiel Etanercept sollten nicht zusammen mit Kineret angewendet werden, da sich das Infektionsrisiko dadurch erhöhen kann.

Wenn Sie mit der Anwendung von Kineret beginnen, geht die chronische Entzündung in Ihrem Körper zurück. Dies bedeutet möglicherweise, dass die Dosis anderer Arzneimittel, z. B. Warfarin oder Phenytoin, angepasst werden muss.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Kineret wurde nicht bei schwangeren Frauen untersucht. Die Anwendung von Kineret während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen. Frauen im gebärfähigen Alter müssen bei der Anwendung von Kineret eine angemessene Verhütungsmethode anwenden.

Es ist nicht bekannt, ob Anakinra in die Muttermilch übertritt. Sie dürfen nicht stillen, wenn Sie Kineret anwenden.

Kineret enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 100 mg Dosis, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Kineret anzuwenden

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind. Kineret muss täglich unter die Haut gespritzt werden (subkutan). Sie sollten versuchen, die Injektion jeden Tag zur gleichen Zeit vorzunehmen.

Die empfohlene Dosis beträgt entweder 20 bis 90 mg oder 100 mg. Ihr Arzt wird Ihnen mitteilen, welche Dosis Sie benötigen bzw. ob Sie eine höhere Dosis als 100 mg benötigen.

Wenn Sie sich Kineret selbst spritzen

Möglicherweise entscheidet Ihr Arzt, dass es zweckmäßiger für Sie ist, wenn Sie sich Kineret selbst spritzen. Ihr Arzt oder Ihr Krankenpflegepersonal werden Ihnen zeigen, wie Sie sich selbst spritzen. Versuchen Sie es jedoch nicht selbst, wenn Sie noch nicht entsprechend geschult worden sind.

Zur Selbstinjektion von Kineret bzw. Injektion von Kineret bei Ihrem Kind lesen Sie bitte die „Anleitung zur Vorbereitung und Verabreichung einer Injektion mit Kineret“ am Ende dieser Packungsbeilage.

Wenn Sie eine größere Menge von Kineret angewendet haben, als Sie sollten

Es dürften keine schwerwiegenden Probleme auftreten, wenn Sie versehentlich mehr Kineret anwenden als notwendig. Jedoch sollten Sie sich an Ihren Arzt, Ihr Krankenpflegepersonal oder Ihren Apotheker wenden, wenn dies vorkommt. Wenden Sie sich in jedem Fall sofort an Ihren Arzt oder Ihr Krankenpflegepersonal, wenn Sie sich in irgendeiner Weise unwohl fühlen.

Wenn Sie die Anwendung von Kineret vergessen haben

Wenn Sie einmal vergessen haben, eine Dosis von Kineret anzuwenden, sollten Sie sich an Ihren Arzt wenden, um mit ihm zu besprechen, wann die nächste Dosis anzuwenden ist.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die möglichen Nebenwirkungen von Kineret sind unabhängig davon, ob hiermit eine RA oder ein CAPS behandelt wird.

Wenn Sie Folgendes an sich bemerken, informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt:

- **Schwerwiegende Infektionen** wie z. B. Lungenentzündung (eine Infektion des Brustraums) oder Infektionen der Haut können während der Behandlung mit Kineret auftreten. Die Symptome können Fieber, Husten sowie Rötung und Schmerzempfindlichkeit der Haut einschließen.
- **Schwerwiegende allergische Reaktionen** treten gelegentlich auf. Jedes der folgenden Symptome kann auf eine allergische Reaktion auf Kineret hinweisen, so dass Sie sofortige medizinische Hilfe aufsuchen sollten. Injizieren Sie kein Kineret mehr.
 - Schwellung des Gesichts, der Zunge oder der Kehle
 - Schluck- oder Atembeschwerden
 - Plötzlicher Pulsanstieg oder Schwitzen
 - Juckende Haut oder Hautausschlag

Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 von 10 Anwendern betreffen):

- Rötung, Schwellung, Bluterguss oder Juckreiz an der Einstichstelle. Diese sind in der Regel leicht bis mäßig und können häufiger zu Beginn Ihrer Behandlung auftreten.
- Kopfschmerzen.

- Erhöhter Gesamtcholesterinspiegel im Blut.

Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Anwendern betreffen):

- Neutropenie (geringe Anzahl an weißen Blutkörperchen) nach Bestimmung durch einen Bluttest. Dies kann das Risiko erhöhen, dass Sie an einer Infektion erkranken. Symptome einer Infektion können Fieber oder eine Halsentzündung einschließen.
- Schwerwiegende Infektionen, wie z. B. Lungenentzündung (eine Infektion des Brustraums) oder Infektionen der Haut.
- Thrombozytopenie (verminderte Anzahl der Blutplättchen).

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Anwendern betreffen):

- Schwerwiegende allergische Reaktionen mit Schwellung des Gesichts, der Zunge oder der Kehle, Schluck- oder Atembeschwerden, plötzliche Pulsanstiege oder Schwitzen und juckende Haut oder Hautausschlag.
- Erhöhte Leberwerte laut Blutuntersuchung.

Nebenwirkungen mit nicht bekannter Häufigkeit (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

- Anzeichen einer Leberfunktionsstörung wie gelbliche Haut und Augen, Übelkeit, Appetitverlust, dunkler Urin und heller Stuhl.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzuzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Kineret aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton unter EXP:“ bzw. „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C bis 8 °C). Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Wenden Sie Kineret nicht an, wenn Sie den Eindruck haben, dass es gefroren war. Sobald eine Fertigspritze aus dem Kühlschrank entnommen worden ist und Raumtemperatur (bis zu 25 °C) erreicht hat, muss sie entweder innerhalb von 12 Stunden verwendet oder entsorgt werden.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Kineret enthält

- Der Wirkstoff ist Anakinra. Jede graduierte Fertigspritze enthält 100 mg Anakinra.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Wasserfreie Citronensäure, Natriumchlorid, Natriumedetat-Dihydrat, Polysorbat 80, Natriumhydroxid und Wasser für Injektionszwecke.

Wie Kineret aussieht und Inhalt der Packung

Kineret ist eine klare, farblose bis weißliche Injektionslösung, die gebrauchsfertig in Fertigspritzen geliefert wird. Die Lösung kann durchsichtige bis weißliche Eiweiß-Partikel enthalten. Das Vorhandensein dieser Partikel hat keine Auswirkung auf die Qualität des Produktes.

Die Packungen enthalten 1, 7 oder 28 (Bündelpackung mit 4 Packungen á 7 Fertigspritzen) Fertigspritzen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

SE-112 76 Stockholm

Schweden

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

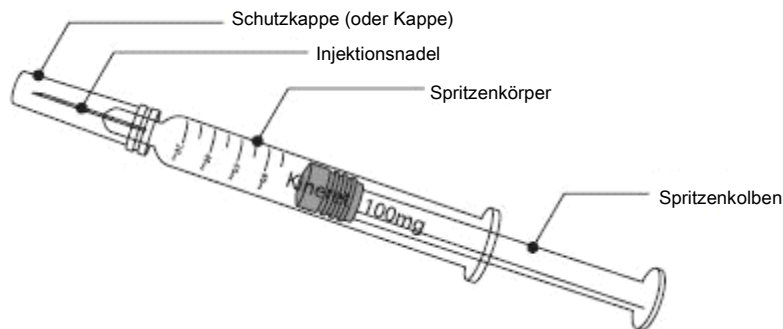
Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

ANLEITUNG ZUR VORBEREITUNG UND ANWENDUNG EINER INJEKTION MIT KINERET

Dieser Abschnitt enthält Informationen darüber, wie Sie sich Kineret selbst bzw. wie Sie Kineret Ihrem Kind spritzen können. Es ist wichtig, dass Sie nicht versuchen, sich selbst oder ihr Kind zu spritzen, wenn Sie nicht vorher von Ihrem Arzt oder Apotheker entsprechend geschult worden sind. Wenn Sie sich hinsichtlich der Verabreichung der Injektion nicht sicher sind oder Fragen haben, bitten Sie Ihren Arzt oder Ihren Apotheker um Hilfe.

Wie wenden Sie oder die Person, die Sie spritzt, die Kineret Fertigspritze an?

Sie sollten sich bzw. Ihrem Kind jeden Tag zur gleichen Zeit eine Injektion geben. Kineret wird dabei direkt unter die Haut gespritzt. Eine solche Injektion wird als subkutane Injektion bezeichnet.



Ausstattung

Um sich selbst bzw. Ihrem Kind eine subkutane Injektion zu geben, brauchen Sie:

- Eine Fertigspritze mit Kineret
- Alkoholtupfer oder ein anderes Desinfektionsmittel und
- Sterile Kompresse oder Tupfer

Was müssen Sie tun, bevor Sie sich selbst bzw. Ihrem Kind eine subkutane Kineret-Injektion geben?

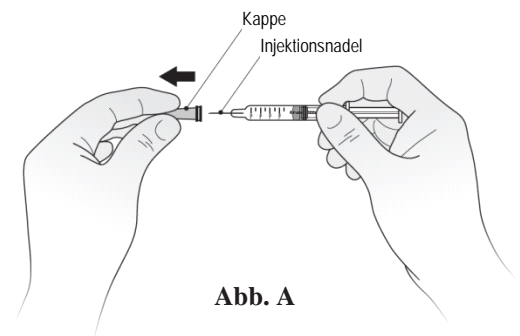
1. Nehmen Sie Ihre Kineret-Fertigspritze aus dem Kühlschrank.
2. Die Fertigspritze darf nicht geschüttelt werden.
3. Prüfen Sie das Verfalldatum auf dem Etikett der Fertigspritze (EXP) Verwenden Sie sie nicht, wenn der letzte Tag des angegebenen Monats bereits in der Vergangenheit liegt.
4. Prüfen Sie das Aussehen von Kineret. Es muss eine klare, farblose bis weißliche Lösung sein. Die Lösung kann durchsichtige bis weißliche Eiweiß-Partikel enthalten. Das Vorhandensein dieser Partikel hat keine Auswirkung auf die Qualität des Arzneimittels. Die Lösung sollte nicht angewendet werden, wenn sie verfärbt oder trübe ist, oder wenn sie andere als die durchsichtigen bis weißlichen Partikel enthält.
5. Die Injektion wird angenehmer, wenn Sie die Fertigspritze 30 Minuten liegen lassen, bis sie Raumtemperatur erreicht hat, oder indem Sie die Fertigspritze einige Minuten vorsichtig in der Hand halten. Wärmen Sie Kineret **keinesfalls** auf eine andere Weise auf (beispielsweise nicht im Mikrowellengerät oder in heißem Wasser erwärmen).
6. Entfernen Sie **nicht** die Schutzkappe von der Spritze, bevor Sie zu Ihrer Selbstinjektion vorbereitet sind.
7. **Waschen Sie sich gründlich die Hände.**
8. Suchen Sie sich eine passende, gut beleuchtete, saubere Fläche und legen Sie dort alles in Reichweite, was Sie für die Injektion benötigen.

9. Vergewissern Sie sich, dass Sie die richtige Dosis kennen, die Ihr Arzt Ihnen verordnet hat: 20 bis 90 mg, 100 mg oder höher.
 - Wenn Ihr Arzt Ihnen eine Dosis von 100 mg verordnet hat, siehe „**Vorbereitung einer 100 mg-Dosis**“
 - Wenn Ihr Arzt Ihnen eine geringere Dosis verordnet hat, siehe „**Vorbereitung einer 20 bis 90 mg-Dosis**“

Vorbereitung einer 100 mg-Dosis

Bevor Sie Kineret spritzen, müssen Sie Folgendes tun:

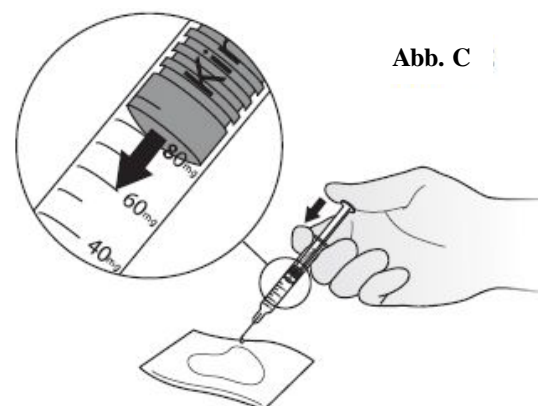
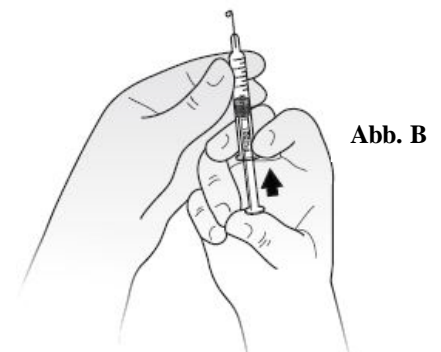
1. Halten Sie den Spritzenkörper fest und nehmen Sie vorsichtig die Kappe, ohne sie zu drehen, von der Injektionsnadel ab. Ziehen Sie die Kappe gerade ab, wie in **Abb. A** dargestellt. Berühren Sie nicht die Injektionsnadel und drücken Sie nicht auf den Spritzenkolben. Entsorgen Sie die Kappe umgehend.
2. Sie werden eventuell eine kleine Luftblase in der Fertigspritze bemerken. Sie müssen diese nicht vor der Injektion entfernen. Die Injektion mit der Luftblase ist unbedenklich.
3. Nun können Sie die Fertigspritze nach den Anweisungen der Abschnitte „**Wohin sollen Sie spritzen**“ und „**Wie spritzen Sie?**“ benutzen.



Vorbereitung einer 20 bis 90 mg-Dosis

Bevor Sie Kineret spritzen, müssen Sie Folgendes tun:

1. Halten Sie den Spritzenkörper fest und nehmen Sie vorsichtig die Kappe, ohne sie zu drehen, von der Injektionsnadel ab. Ziehen Sie die Kappe gerade ab, wie in **Abb. A** dargestellt. Berühren Sie nicht die Injektionsnadel und drücken Sie nicht auf den Kolben der Spritze. Entsorgen Sie die Nadelkappe umgehend.
2. Halten Sie die Spritze mit einer Hand so, dass die Nadel nach oben zeigt, wie in **Abb. B** dargestellt. Drücken Sie mit dem Daumen langsam auf den Kolben, bis ein kleiner Flüssigkeitstropfen aus der Nadelspitze tritt.
3. Drehen Sie die Spritze nun so um, dass die Nadel nach unten zeigt. Legen Sie eine sterile Kompresse oder einen Tupfer auf eine ebene Oberfläche und halten Sie die Spritze darüber, so dass die Nadel auf die Kompresse bzw. den Tupfer zeigt, wie in **Abb. C** dargestellt. Achten Sie darauf, dass die Nadel die Kompresse bzw. den Tupfer nicht berührt.
4. Drücken Sie mit dem Daumen langsam auf den Kolben, bis das vordere Kolbenende die Markierung Ihrer Kineret-Dosis erreicht hat (Ihr Arzt hat Ihnen mitgeteilt, welche Dosis Sie verwenden müssen). Die ausgetretene Flüssigkeit wird von der Kompresse bzw. dem Tupfer aufgesaugt, wie in **Abb. C** zu sehen ist.
5. Entsorgen Sie die Spritze und verwenden Sie eine neue, wenn Sie nicht sicher sind, dass Sie die korrekte Dosis eingestellt haben.
6. Nun können Sie die Fertigspritze nach den Anweisungen der Abschnitte „**Wohin sollen Sie spritzen**“ und „**Wie spritzen Sie?**“ benutzen



Wohin sollen Sie spritzen?

Am besten eignen sich folgende Körperstellen für die Injektion bei Ihnen selbst bzw. bei Ihrem Kind (Siehe **Abbildung D**):

- Bauch (mit Ausnahme der Nabelregion)
- Oberer Oberschenkelbereich
- Oberer äußerer Gesäßbereich
- Äußerer Bereich der Oberarme

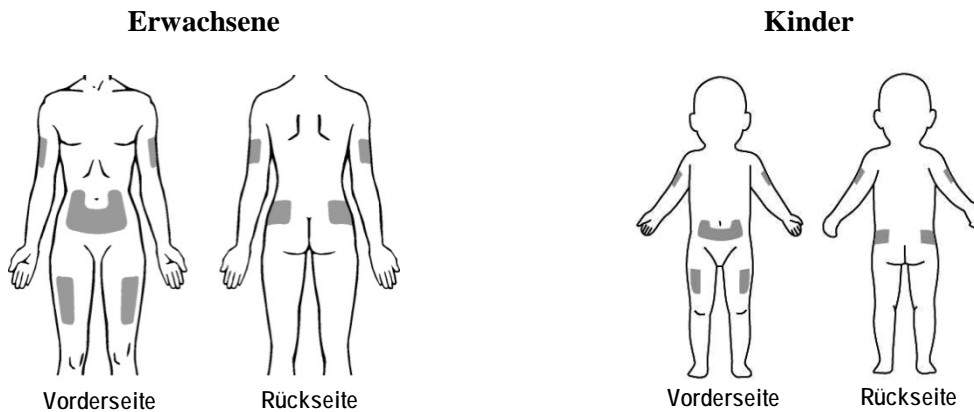


Abb. D

Wählen Sie jedes Mal eine andere Einstichstelle, da sonst Wunde Stellen auftreten können. Wenn Sie von einer anderen Person gespritzt werden, kann auch die Armrückseite gewählt werden.

Wie spritzen Sie?

1. Desinfizieren Sie die Haut mit einem Alkoholtupfer und nehmen Sie die Haut fest zwischen Daumen und Zeigefinger, ohne sie zu quetschen.
2. Stechen Sie mit der Injektionsnadel unter die Hautoberfläche, wie es Ihnen Ihr Arzt oder Krankenpflegepersonal gezeigt hat.
3. Spritzen Sie die Flüssigkeit langsam und gleichmäßig und halten Sie dabei immer die Hautpartie fest, wie in **Abbildung E** gezeigt.

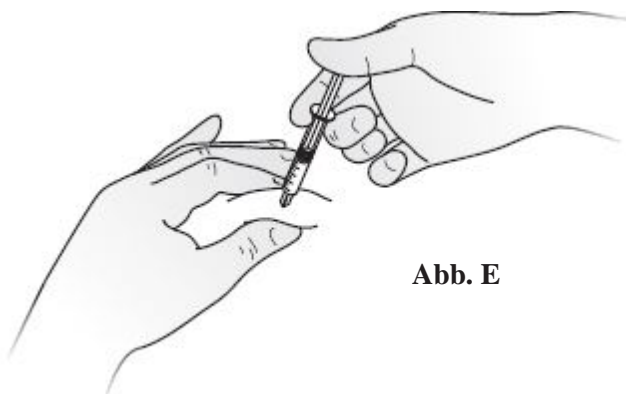


Abb. E

4. Sobald Sie die Flüssigkeit eingespritzt haben, entfernen Sie die Injektionsnadel und lassen die Haut los.
5. Nichtverbrauchtetes Arzneimittel muss entsorgt werden. Verwenden Sie jede Spritze nur für eine Injektion. Eine Wiederverwendung der Spritze kann Infektionen verursachen.

Bitte beachten Sie

Sollten Sie Probleme haben, scheuen Sie sich nicht, Ihren Arzt oder Apotheker um Hilfe und Rat zu bitten.

Entsorgung von gebrauchten Spritzen und Zubehör

- Die Schutzkappe darf nicht wieder auf gebrauchte Injektionsnadeln gesteckt werden.
- Die gebrauchten Fertigspritzen für Kinder unzugänglich aufbewahren.
- Werfen Sie Ihre gebrauchten Fertigspritzen niemals in den normalen Abfalleimer.
- Wenn Sie eine geringere Dosis als 100 mg verwenden, müssen Sie gemäß den Anweisungen Flüssigkeit aus der Spritze auf eine Kompresse oder einen Tupfer träufeln. Entsorgen Sie nach der Injektion die nasse Kompresse bzw. den Tupfer gemeinsam mit der Spritze und reinigen Sie die Oberfläche mit einem sauberen Tuch.
- Die gebrauchte Fertigspritze samt Kompresse bzw. Tupfer, die Kineret Injektionslösung enthalten, müssen nach den örtlichen Vorschriften entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.