

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

Pr KINERET^{MD}

Anakinra

KINERET^{MD} est produit à l'aide d'un système d'expression bactérien Escherichia coli (E. coli).
Anakinra est un antagoniste recombinant du récepteur de l'interleukine-1 humaine méthionyl.

Solution pour injection dans une seringue préremplie

100 mg/0,67 ml

(150 mg/ml)

Pour injection sous-cutanée

Classification thérapeutique : reconnue

Agent immunomodulateur

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

Importé par :
C.R.I.
3455 North Service Road, Unit #400
Burlington, ON
L7N 3G2

Date d'approbation initiale :
29 mai 2002

Date de révision :
24 avril 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 281240

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

Sans objet.

TABLEAU DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE.....	2
TABLEAU DES MATIÈRES.....	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants.....	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS.....	4
3 ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.....	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique.....	5
4.4 Administration.....	6
4.5 Dose oubliée.....	6
5 SURDOSAGE.....	6
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.....	7
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	7
7.1 Populations particulières.....	9
7.1.1 Femmes enceintes.....	9
7.1.2 Allaitement.....	9
7.1.3 Enfants.....	9
7.1.4 Personnes âgées.....	10
8 EFFETS INDÉSIRABLES.....	10
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	10
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques.....	10
8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants.....	16
8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques.....	16

8.3.1	Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques – enfants	16
8.4	Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives	16
8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché.....	18
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	18
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	18
9.4	Interactions médicament-médicament.....	18
9.5	Interactions médicament-aliment.....	19
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	19
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire	19
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	19
10.1	Mode d'action	19
10.2	Pharmacodynamie.....	19
10.3	Pharmacocinétique.....	20
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	21
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	22
	PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE	23
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUE.....	23
14	ESSAIS CLINIQUES.....	24
14.1	Études cliniques par indication.....	24
15	MICROBIOLOGIE.....	32
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	32
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....	34

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Polyarthrite rhumatoïde

KINERET^{MD} (anakinra) est indiqué pour :

- réduire les signes et les symptômes de la polyarthrite rhumatoïde (PR) évolutive chez les patients âgés de 18 ans et plus.
- inhiber l'évolution des lésions structurelles en freinant les érosions et la dégradation du cartilage chez les patients qui présentent une polyarthrite rhumatoïde (PR) évolutive malgré un traitement par des doses stables de méthotrexate (MTX).

KINERET^{MD} peut être utilisé seul ou en association avec d'autres traitements antirhumatismaux de fond (*disease-modifying antirheumatic drugs*, DMARD), en particulier le méthotrexate (MTX).

Syndromes périodiques associés à la cryopyrine

KINERET^{MD} (anakinra) est indiqué pour :

- le traitement de la maladie systémique inflammatoire à début néo-natal (NOMID en anglais) chez les adultes, les adolescents, les enfants et les nourrissons de 8 mois et plus ayant un poids de 10 kg ou plus.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans):

PR : L'efficacité de KINERET^{MD} chez les enfants souffrant de PR (arthrite idiopathique juvénile, JIA) âgés de 0 à 18 ans n'a pas été établie.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (< 65 ans) :

Les études pivots contrôlées en PR ont porté sur 752 patients âgés de 65 ans ou plus. Aucune différence n'a été observée sur les plans de l'innocuité et de l'efficacité entre ces patients et des sujets plus jeunes.

Aucun patient âgé de 65 ans ou plus n'a été inscrit à l'étude pivot sur le NOMID.

2 CONTRE-INDICATIONS

KINERET^{MD} (anakinra) est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité établie aux protéines dérivées d'*E. coli*, à KINERET^{MD} ou à tout autre constituant du produit. Pour une liste complète des composants, voir 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.

3 ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

Infections graves

KINERET^{MD} (anakinra) a été associé à une incidence accrue d'infections graves (1.7 %) comparativement au placebo (1.0 %) chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR). L'administration de KINERET^{MD} doit être interrompue si un patient atteint de PR développe une infection grave. Chez les patients atteints de NOMID et traités avec KINERET^{MD}, le risque d'exacerbation de la maladie lorsque le traitement avec KINERET^{MD} est interrompu doit être comparé au risque possible lié à la poursuite du traitement. Le traitement avec KINERET^{MD} ne doit pas être initié chez des patients ayant une infection active. L'innocuité et l'efficacité de KINERET^{MD} chez les patients immunodéprimés ou chez les patients ayant des infections chroniques n'ont pas été évaluées.

Réactions anaphylactiques

Des réactions allergiques associées à l'administration de KINERET^{MD} notamment des réactions anaphylactiques, angioœdème, urticaire, éruptions cutanées et prurit, ont été signalées. En cas de réaction allergique sévère, il faut arrêter l'administration de KINERET^{MD} et instaurer un traitement adéquat.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Polyarthrite rhumatoïde : Adultes

La posologie recommandée de KINERET^{MD} (anakinra) pour le traitement de la PR évolutive est de 100 mg/jour par injection sous-cutanée (SC). Il convient d'administrer cette dose à peu près à la même heure chaque jour. KINERET^{MD} est fourni en seringues préremplies à usage unique contenant la dose complète quotidienne.

NOMID: adultes, adolescents, enfants et jeunes enfants âgés de 8 mois et plus, et dont le poids est égal ou supérieur à 10 kg.

Dose de départ :

La dose de départ recommandée de KINERET^{MD} pour le traitement des patients atteints de NOMID est de 1 à 2 mg/kg, administrée chaque jour par injection SC. La seringue graduée permet d'administrer des doses variant de 20 à 100 mg.

Des augmentations de la dose peuvent être nécessaires après un ou deux mois, selon la réponse thérapeutique. La dose peut être ajustée par incréments de 0,5 à 1,0 mg/kg. La dose d'entretien habituelle est de 3 à 4 mg/kg/jour, et peut être ajustée de manière individuelle jusqu'à un maximum de 8 mg/kg/jour pour contrôler une inflammation active. Très peu de données sont disponibles pour les doses supérieures à 5 mg/kg/jour. La dose doit être administrée environ à la même heure chaque jour. KINERET^{MD} est fourni dans des seringues préremplies graduées à usage unique, lesquelles permettent d'ajuster la dose.

Insuffisance rénale

Les médecins peuvent envisager de n'administrer que 100 mg de KINERET^{MD} tous les deux jours aux patients souffrant de PR qui présentent une grave réduction de la fonction rénale, telle qu'une insuffisance rénale terminale (IRT). (Voir [7.1 Populations particulières](#) et [10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers](#)). Nous ne disposons d'aucune donnée clinique concernant l'usage de KINERET^{MD} pour le traitement de patients atteints de NOMID en association avec une insuffisance rénale.

4.4 Administration

Administrer une seule dose par jour. Il est recommandé d'alterner les points d'injection. Les instructions relatives à une administration appropriée doivent être fournies au patient ou à l'aide-soignant par le prestataire de soins de santé. Consultez la section [RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT](#) pour des instructions détaillées sur la manipulation et l'injection de KINERET^{MD}.

Vous devez vous débarrasser de toute partie non utilisée de solution dans une seringue préremplie. Après administration de KINERET^{MD}, il est essentiel de suivre la procédure appropriée pour vous débarrasser des seringues, des aiguilles et des fournitures (voir la section [RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT](#) pour les instructions).

Ne pas utiliser KINERET^{MD} au-delà de la date de péremption indiquée sur l'emballage et sur l'étiquette de la seringue. Avant l'injection, inspecter visuellement la solution pour y détecter des particules ou de la décoloration avant l'administration. Il peut y avoir des particules de protéines allant de translucides à blanches dans la solution. Ceci n'est pas inhabituel pour une solution protéinique. La seringue préremplie ne devrait pas être utilisée si la solution est décolorée ou trouble, ou si des particules étrangères s'y trouvent.

Aucun des composants du protecteur de la seringue ou de l'aiguille n'est en latex de caoutchouc naturel.

4.5 Dose oubliée

En cas d'oubli de prise d'une dose de plus de quelques heures, les patients doivent s'administrer une dose dès que possible et contacter leur médecin ou leur infirmière. En aucun cas les patients ne doivent s'administrer une double dose le lendemain d'un oubli.

5 SURDOSAGE

On n'a pas signalé de cas de surdosage avec KINERET^{MD}. Lors d'essais cliniques portant sur des patients septicémiques traités par KINERET^{MD}, des sujets ont reçu une dose de KINERET^{MD} s'élevant jusqu'à 34,7 fois la dose quotidienne recommandée pour les patients atteints de PR (100 mg) sur une période de 72 heures. Dans ces études, aucune toxicité aiguë grave n'a été attribuée à KINERET^{MD}.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1. Forme posologique, concentration, et composition

Voie d'administration	Forme posologique / concentration	Ingrédients non médicinaux
Injection sous-cutanée (SC)	Solution stérile pour injection dans une seringue préremplie 0,67 ml pour une solution de 150 mg/ml (100 mg par seringue)	acide citrique (anhydre), chlorure de sodium, eau injectable, EDTA disodique (dihydraté), polysorbate 80

KINERET^{MD} (anakinra) est disponible en seringues préremplies, sans agent de conservation et à usage unique, avec des aiguilles de calibre 29 contenant 100 mg/0,67 ml de produit (150 mg/ml), dans une boîte distributrice de 7 seringues. La seringue préremplie est dotée d'un protecteur d'aiguille externe en plastique rigide relié à un capuchon noir d'aiguille interne. Aucun des composants du protecteur de la seringue ou de l'aiguille n'est en latex de caoutchouc naturel.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES de la section 3.

Généralités

Aucune étude d'efficacité portant sur l'association avec des traitements antirhumatismaux de fond autres que le méthotrexate n'a été réalisée.

Dépistage de la tuberculose

Avant de commencer des traitements par immunomodulateurs, y compris KINERET^{MD}, les patients doivent subir un test de dépistage pour une infection tuberculeuse latente. L'innocuité de KINERET^{MD} chez les personnes atteintes de tuberculose latente est inconnue. Les médicaments qui affectent le système immunitaire ont été associés à un risque accru de réactivation de la tuberculose latente (TL). Il est possible que la prise de médicaments qui bloquent l'IL-1, tels que KINERET^{MD}, augmente le risque de tuberculose ou d'autres infections atypiques ou opportunistes. Les patients présentant un résultat positif pour un test de dépistage de la tuberculose doivent être traités conformément à la pratique médicale standard.

Utilisation avec d'autres agents inhibant le TNF

L'instauration concomitante de traitements par KINERET^{MD} et l'éta nercept n'a pas été associée à l'obtention d'un plus grand avantage clinique pour les patients et a même entraîné une augmentation de la fréquence des infections graves. Dans deux études portant sur l'utilisation concomitante de l'éta nercept et de KINERET^{MD} pendant des périodes allant jusqu'à 24 semaines, on a observé un taux d'infections graves de 7 %. Des effets similaires ont été observés avec un deuxième agent expérimental inhibiteur du TNF. Sur la base de ces données, l'association de KINERET^{MD} avec des agents inhibant le TNF n'est dès lors pas recommandée.

Cancérogène et mutagène

Le risque carcinogène de KINERET^{MD} n'a pas été pleinement évalué. Une batterie standard de tests n'a révélé aucune mutation génétique au sein de cellules de bactéries et de mammifères sous KINERET^{MD}. De même, KINERET^{MD} n'a pas augmenté la fréquence d'observation d'anomalies chromosomiques ou de micronuclei dans la moelle osseuse ou dans les érythrocytes du sang périphérique de la souris.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Patients atteints d'insuffisance hépatique :

Aucune étude formelle n'a été réalisée pour examiner la pharmacocinétique de l'administration sous-cutanée de KINERET^{MD} à des patients atteints de PR ou NOMID et d'insuffisance hépatique.

Immunitaire

Immunodépression :

On ignore l'impact du traitement par KINERET^{MD} sur les infections aiguës et/ou chroniques ou l'apparition de cancers. (Voir 3 ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES et 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

Vaccinations :

Aucune donnée n'est disponible sur les effets de la vaccination chez les patients traités par KINERET^{MD}. On évitera donc d'administrer des vaccins vivants au cours d'un traitement par KINERET^{MD}. Aucune donnée n'est disponible non plus sur une éventuelle transmission secondaire d'infection par l'entremise de vaccins vivants.

Rénal

Patients atteints d'insuffisance rénale :

Des études menées auprès de patients atteints d'insuffisance rénale à divers stades, mais en l'absence de PR, ont démontré que KINERET^{MD} est excrété de façon importante par le rein. La clairance plasmatique moyenne de KINERET^{MD} a diminué de 70 à 75 % chez des sujets atteints d'insuffisance rénale sévère ou terminale (définie par une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/minute). Il faut donc évaluer avec soin les patients atteints d'insuffisance rénale avant d'instaurer le traitement. Une modification de la posologie peut être envisagée chez les sujets qui souffrent d'insuffisance rénale sévère ou terminale (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE). Aucune étude clinique n'a évalué le traitement par KINERET^{MD} pour les patients atteints de NOMID et d'insuffisance rénale.

Respiratoire

Patients asthmatiques :

L'expérience cumulée au cours des essais cliniques portant sur l'anakinra a révélé que l'incidence des infections graves survenant au sein d'un petit sous-groupe de patients souffrant de PR et d'asthme était plus élevée (4,5 %) chez les sujets traités par anakinra plutôt que par placebo (0,0 %).

Il faut faire preuve de prudence chez les patients présentant une inflammation sous-jacente des voies respiratoires. Toute inflammation sous-jacente des voies respiratoires supérieures présente ou suspectée chez les sujets asthmatiques doit être contrôlée par thérapie antiasthmatique appropriée avant le début de tout traitement avec KINERET^{MD}.

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

- **Fertilité**

L'administration de KINERET^{MD} à des rats, à des doses allant jusqu'à 100 fois la dose utilisée chez l'homme, n'a pas laissé apparaître d'effet sur la fécondité, ni sur le développement précoce, embryo-fœtal ou péri/postnatal. Aucun effet sur le développement embryo-fœtal du lapin n'a été observé à des doses 100 fois plus élevées que celle utilisée chez l'homme.

Surveillance et tests de laboratoire

Les patients traités par KINERET^{MD} peuvent enregistrer une baisse de leur nombre de neutrophiles. Dans des études contrôlées par placebo, neuf patients traités par KINERET^{MD} (0,4 %) ont présenté une neutropénie (TAN < 1 x 10⁹/L). Aucun de ces patients n'a contracté d'infection grave associée à cette neutropénie. Il ne faut pas instaurer de traitement par KINERET^{MD} chez les patients atteints de neutropénie (TAN < 1 x 10⁹/L). Il convient donc d'évaluer le nombre de neutrophiles avant d'instaurer un traitement par KINERET^{MD}, puis tous les trois mois pendant la thérapie, pendant une période allant jusqu'à 1 an.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

On ne dispose pas d'études adéquates et bien contrôlées sur l'utilisation de KINERET^{MD} chez les femmes enceintes. Il ne faut utiliser KINERET^{MD} pendant la grossesse que si les avantages potentiels justifient le risque éventuel pour le fœtus.

Des études de reproduction réalisées chez des rats et des lapines sous des doses de KINERET^{MD} s'élevant jusqu'à 100 fois la dose utilisée chez l'homme n'ont révélé aucun signe d'effet nocif pour le fœtus. Toutefois, comme les études de reproduction animale ne permettent pas toujours de prédire les réactions chez l'homme, on n'utilisera KINERET^{MD} pendant la grossesse que si son administration s'avère nécessaire du point de vue médical.

7.1.2 Allaitement

On ignore si KINERET^{MD} est excrété dans le lait maternel. Comme de nombreux médicaments passent dans le lait maternel, il faut faire preuve de prudence quand on administre KINERET^{MD} à une femme qui allaite son enfant.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans):

PR : L'efficacité de KINERET^{MD} chez les enfants souffrant de PR (JIA, arthrite idiopathique juvénile) âgés de 0 à 18 ans n'a pas été établie.

NOMID : Il n'est pas recommandé d'utiliser KINERET^{MD} chez les enfants de moins de 8 mois en raison du manque de données cliniques.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans):

Les études pivots contrôlées menées sur la PR ont porté sur 752 patients âgés de 65 ans ou plus. Aucune différence n'a été observée sur les plans de l'innocuité et de l'efficacité entre ces patients et des sujets plus jeunes.

Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on traite les personnes âgées, étant donné que l'incidence des infections est généralement plus élevée dans cette population.

Aucun patient âgé de 65 ans ou plus n'a été inscrit à l'étude pivot sur le NOMID.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

KINERET^{MD} (anakinra) a été utilisé dans des essais portant sur plus de 3 000 patients atteints de PR, et sur plus de 1 400 sujets souffrant d'autres maladies. Les données présentées dans le présent document reflètent les effets de l'exposition de 2 805 patients à KINERET^{MD}, dont 1 958 ont reçu le médicament pendant au moins six mois, et 884 pendant un an au moins. Les manifestations indésirables les plus fréquentes et les plus régulièrement attribuées au traitement ont été les réactions au site d'injection. Mis à part ces réactions, la proportion de patients ayant arrêté le traitement en raison de manifestations indésirables n'a pas paru différer entre les groupes KINERET^{MD} et placebo.

Les données relatives aux effets indésirables chez les patients souffrant de NOMID sont basées sur une étude ouverte de 43 patients atteints de NOMID et traités par KINERET^{MD} pendant jusqu'à cinq ans, avec une exposition totale à KINERET^{MD} de 159,8 patients-années. Pendant les cinq années d'étude, 14 patients (32,6 %) ont signalé 24 événements graves. Le type d'événement grave le plus fréquent était une infection (voir 3 ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES). Onze événements graves chez 4 (9,3 %) patients ont été considérés liés à KINERET^{MD}. Un patient a présenté une histiocytose hématophagique (syndrome de l'activation des macrophages) pendant l'étude pivot sur le NOMID. Ce patient a également souffert d'histiocytose hématophagique avant le début du traitement par KINERET^{MD}. Par conséquent, aucun lien de causalité n'a été établi entre le KINERET^{MD} et l'histiocytose hématophagique. Aucun patient atteint de NOMID n'a cessé de façon permanente le traitement avec KINERET^{MD} à cause d'effets indésirables. Les manifestations indésirables les plus fréquentes pendant les premiers six mois du traitement (incidence > 10 %) étaient des réactions au site d'injection, des maux de tête, des vomissements, de l'arthralgie, de la fièvre et une nasopharyngite. L'incidence des EIG n'a pas augmenté au fil du temps, et aucun nouveau type ne s'est manifesté. Le profil des EIG des différents groupes d'enfants (< 2 ans, de 2 à 11 ans, et de 12 à 17 ans) correspondait à celui des adultes (≥ 18 ans), à l'exception des infections et des symptômes connexes qui étaient plus fréquents parmi les patients < 2 ans.

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Polyarthrite rhumatoïde

Le Tableau 2 présente les manifestations indésirables signalées chez au moins 5 % des patients traités par KINERET^{MD} pendant une période de 6 mois lors des études cliniques pivots réalisées à la posologie de 100 mg/jour.

Tableau 2 – Résumé des manifestations indésirables signalées chez ≥ 5 % des patients traités par KINERET^{MD} lors des études cliniques pivots contrôlées par placebo et réalisées à la posologie de 100 mg/jour

	Patients traités par KINERET^{MD} (%) N = 1 565	Patients recevant un placebo (%) N = 733
Troubles généraux et touchant le point d'administration		
Réactions au site d'injection	70,8	28,5
Symptômes pseudo-grippaux	5,9	5,5
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Arthralgie	5,9	6,4
Exacerbation de la PR	19,3	28,9
Infections et infestations		
Infection des voies respiratoires supérieures	13,8	16,6
Sinusite	6,9	6,7
Troubles du système nerveux		
Céphalées	11,6	9,0
Troubles gastro-intestinaux		
Douleur abdominale	5,2	4,8
Nausées	8,4	6,7
Diarrhée	6,9	5,2

Réactions au site d'injection

Les réactions au site d'injection (RSI) ont été les manifestations indésirables le plus fréquemment associées au traitement par KINERET^{MD}. Ces RSI étaient généralement décrites comme légères à modérées, un érythème, un prurit, des éruptions cutanées et des douleurs étant les symptômes les plus fréquents. Dans les études pivots, l'incidence des RSI dans les groupes recevant les doses plus élevées d'anakinra a varié d'environ 60 à 80 %.

Des RSI ont été généralement signalées au cours des 4 premières semaines de traitement et ont duré de 14 à 28 jours (de l'apparition de la première RSI à la disparition de la dernière). En l'absence d'antécédent, l'apparition de RSI au-delà du premier mois de traitement a été exceptionnelle. Le taux global d'abandon du traitement en raison de telles manifestations a atteint 6 % pour l'ensemble des études pivots.

La survenue de RSI sévères n'est pas fréquente. Les RSI ont été généralement traitées par des antihistaminiques ou des corticostéroïdes topiques ou, moins fréquemment, par des corticostéroïdes oraux.

Infections

Une augmentation de la sensibilité aux infections représente un des risques de l'administration chronique d'agents modifiant les réactions des cytokines. Des infections respiratoires supérieures, des sinusites, des symptômes pseudo-grippaux, des infections des voies urinaires et des bronchites ont été les infections les plus fréquemment signalées. Elles sont toutefois survenues à la même fréquence chez les patients traités par KINERET^{MD} que chez ceux ayant reçu le placebo.

Sur l'ensemble des études pivots, l'incidence des infections graves a été de 1,7 % sous KINERET^{MD}, contre 1,0 % sous placebo. Il s'agissait essentiellement d'infections bactériennes, telles que cellulite, pneumonie et infections ostéo-articulaires. On n'a pas signalé d'infections opportunistes, fongiques ou virales inhabituelles. L'expérience cumulée au cours des essais cliniques portant sur l'anakinra a révélé que l'incidence des infections graves survenant au sein d'un petit sous-groupe de patients souffrant de PR et d'asthme était plus élevée (4,5 %) chez les sujets traités par anakinra plutôt que par placebo (0,0 %). La majorité des patients ont continué à prendre le médicament à l'étude une fois l'infection guérie. Il convient de souligner que des études antérieures réalisées chez des sujets atteints de septicémie n'ont pas révélé d'aggravation de l'évolution des infections sous KINERET^{MD} par rapport à la situation observée sous placebo.

Dans des études ouvertes d'extension, la fréquence globale des infections graves est restée stable au cours du temps et a été comparable à celle observée dans les études contrôlées. Des études cliniques et l'expérience accumulée depuis la mise en marché ont révélé de rares cas d'infections opportunistes, dues notamment à des pathogènes fongiques, mycobactériens, bactériens et viraux. Des infections ont été observées dans tous les systèmes organiques chez des patients traités par KINERET^{MD}, utilisé seul ou en association avec des agents immunodépresseurs.

Réactions allergiques

Des réactions allergiques associées à l'administration de KINERET^{MD}, y compris des réactions anaphylactiques, un œdème de Quincke, urticaire, irritations cutanées et prurit, ont été signalées.

Réactions hépatiques

Une augmentation temporaire des enzymes hépatiques a été observée lors des études cliniques. Aucune différence apparente dans la fréquence et les niveaux d'augmentation des enzymes hépatiques n'a été enregistrée entre les patients sous traitement de KINERET^{MD} et ceux contrôlés par placebo. Ces augmentations n'ont pas été associées à des indications ou des symptômes de dommage hépatocellulaire. (Voir [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#)).

Cancers

Il est possible que les patients souffrant de PR courent un risque accru (jusqu'à plusieurs fois plus élevé) d'apparition d'un lymphome. Une fréquence accrue, jusqu'à plusieurs fois plus élevée, a en effet été observée dans la population atteinte de PR. Il se peut qu'elle soit plus élevée encore parmi les patients qui présentent une maladie plus évolutive. Lors d'essais cliniques, les patients qui, souffrant de PR, ont été traités par KINERET^{MD} ont connu une incidence de lymphome supérieure à celle qui était prévisible dans la population générale sur la base des données contenues dans la base SEER (*Surveillance Epidemiology and End Results*) du National Cancer Institute. Toutefois, même s'il est possible que les patients atteints de RA, et particulièrement ceux dont la maladie est hautement évolutive, courent un risque accru (jusqu'à plusieurs fois plus élevé) d'apparition d'un lymphome, le rôle des agents bloquant l'IL-1 dans l'apparition d'un cancer reste inconnu.

Des cancers de divers types ont été observés à une fréquence similaire à celle attendue dans la population générale.

On ignore si l'exposition chronique à KINERET^{MD} peut augmenter l'incidence des cancers.

L'incidence globale des cancers n'a pas augmenté lors d'une exposition prolongée à KINERET^{MD}.

Anticorps

Dans les vastes études pivots portant sur la posologie quotidienne de 100 mg/j, des échantillons sériques ont été prélevés pour doser les anticorps. Lors des études pour lesquelles des données sont disponibles jusqu'à 36 mois, entre 50 et 60 % des patients se sont révélés porteurs d'anticorps anti-anakinra à un ou plusieurs points de l'étude grâce à un dosage hautement sensible faisant appel à un biocapteur se liant à l'anakinra. Jusqu'à 3 % des patients se sont révélés séropositifs au biodosage cellulaire servant à déterminer si les anticorps détectés sont capables de neutraliser les effets biologiques de KINERET^{MD}. L'apparition des anticorps était généralement temporaire et aucune corrélation n'a été observée entre l'apparition d'anticorps et la réponse clinique ou la survenue d'effets indésirables.

Les résultats des recherches d'anticorps dépendent fortement de la sensibilité et de la spécificité des dosages. De plus, l'incidence des résultats positifs observée lors d'un dosage peut être influencée par plusieurs facteurs, y compris la manipulation des échantillons, la prise de médicaments concomitants et la maladie sous-jacente. C'est pourquoi une comparaison de l'incidence des anticorps anti-KINERET^{MD} à celle d'anticorps dirigés contre d'autres produits peut être trompeuse.

NOMID

L'innocuité de KINERET^{MD} a été évaluée lors d'une étude ouverte initiée par un seul chercheur sur 43 patients atteints de NOMID, y compris 36 enfants (âgés de 0,7 à 17 ans au début du traitement; âge médian: 6,8 ans), qui ont reçu KINERET^{MD} jusqu'à 60 mois, avec une exposition totale à KINERET^{MD} de 159,8 patients-années. L'exposition moyenne des enfants âgés de moins de 2 ans était de 2,6 patients-années, par rapport à environ 4 patients-années pour les patients âgés de 2 à 11 ans, de 12 à 17 ans et de plus de 18 ans. Les patients ont reçu une dose de départ de 1 à 2 mg/kg/jour et une dose d'entretien moyenne de 3 à 4 mg/kg/jour ajustée selon la gravité de la maladie. Les effets indésirables les plus fréquemment observés durant le traitement avec KINERET^{MD} (fréquence >10 %) sont présentés dans le Tableau 3.

Tableau 3 – Effets indésirables survenus durant le traitement chez au moins 5 % des patients (c.-à-d. plus de 2 patients) durant les 60 mois de l'étude, classés par systèmes d'organes et selon les termes usuels, en ordre décroissant de fréquence

Classe de systèmes d'organes Termes usuels	Population évaluable sur le plan de l'innocuité	
	Nombre de sujets (N = 43)	Nombre d'événements (PA = 159,8)
	N (%)	F (événements / patients-années)
Tous les EI	38 (88,4)	979 (6,1)
Infections et infestations	36 (83,7)	218 (1,4)
Infection des voies respiratoires supérieures	17 (39,5)	48 (0,3)
Nasopharyngite	15 (34,9)	40 (0,3)
Sinusite	12 (27,9)	28 (0,2)
Infection de l'oreille	11 (25,6)	23 (0,1)
Otite moyenne	11 (25,6)	20 (0,1)
Gastroentérite	7 (16,3)	8 (0,1)
Infection des voies urinaires	6 (14,0)	10 (0,1)
Infection gastro-intestinale virale	6 (14,0)	8 (0,1)
Infection virale	6 (14,0)	8 (0,1)
Pneumonie	5 (11,6)	6 (0,0)
Bronchite	4 (9,3)	6 (0,0)
Pharyngite	3 (7,0)	4 (0,0)
Infection gastro-intestinale	3 (7,0)	3 (0,0)
Hordeolum	3 (7,0)	3 (0,0)
Otite externe	3 (7,0)	3 (0,0)
Troubles généraux et touchant le point d'administration	27 (62,8)	136 (0,9)
Pyrexie	17 (39,5)	51 (0,3)
Fatigue	10 (23,3)	27 (0,2)
Réaction au point d'injection	8 (18,6)	12 (0,1)
Condition aggravée	5 (11,6)	7 (0,0)
Douleur à la poitrine	4 (9,3)	10 (0,1)
Malaise	3 (7,0)	18 (0,1)
Douleur	3 (7,0)	6 (0,0)
Troubles de la marche	3 (7,0)	5 (0,0)
Troubles du système nerveux	21 (48,8)	125 (0,8)
Céphalées	21 (48,8)	115 (0,7)
Étourdissements	3 (7,0)	10 (0,1)
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif	20 (46,5)	200 (1,3)
Arthralgie	18 (41,9)	133 (0,8)
Douleur aux membres	9 (20,9)	27 (0,2)
Douleur au cou	8 (18,6)	11 (0,1)
Douleur au dos	7 (16,3)	22 (0,1)
Myalgie	4 (9,3)	7 (0,0)

Population évaluable sur le plan de l'innocuité

Classe de systèmes d'organes	Nombre de sujets (N = 43)	Nombre d'événements (PA = 159,8)
Termes usuels	N (%)	F (événements / patients-années)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	18 (41,9)	83 (0,5)
Douleur oropharyngée	9 (20,9)	27 (0,2)
Toux	9 (20,9)	19 (0,1)
Congestion nasale	6 (14,0)	14 (0,1)
Epistaxis	4 (9,3)	10 (0,1)
Rhinorrhée	4 (9,3)	6 (0,0)
Congestion des sinus	4 (9,3)	4 (0,0)
Rhinite allergique	3 (7,0)	3 (0,0)
Troubles gastro-intestinaux	17 (39,5)	79 (0,5)
Diarrhée	10 (23,3)	16 (0,1)
Vomissements	7 (16,3)	25 (0,2)
Nausées	6 (14,0)	14 (0,1)
Douleur abdominale	6 (14,0)	11 (0,1)
Douleur abdominale haute	4 (9,3)	9 (0,1)
Constipation	4 (9,3)	4 (0,0)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	15 (34,9)	56 (0,4)
Éruption cutanée	14 (32,6)	51 (0,3)
Dermatite exfoliatrice	3 (7,0)	5 (0,0)
Troubles oculaires	14 (32,6)	44 (0,3)
Hyperémie oculaire	12 (27,9)	35 (0,2)
Douleur oculaire	4 (9,3)	4 (0,0)
Conjonctivite	3 (7,0)	5 (0,0)
Blessure, empoisonnement et complications	11 (25,6)	15 (0,1)
Chute	5 (11,6)	6 (0,0)
Syndrome post ponction lombaire	5 (11,6)	5 (0,0)
Contusion	3 (7,0)	4 (0,0)
Troubles auditifs et labyrinthiques	7 (16,3)	10 (0,1)
Douleur aux oreilles	4 (9,3)	7 (0,0)
Vertige	3 (7,0)	3 (0,0)
Troubles psychiatriques	6 (14,0)	10 (0,1)
Trouble du sommeil	6 (14,0)	10 (0,1)
Investigations	3 (7,0)	3 (0,0)
Gain de poids	3 (7,0)	3 (0,0)

N = nombre de patients; PA = nombre total de patients par année F = Nombre total d'événements

Réactions au site d'injection

Au total, 17 réactions au site d'injection (RSI) ont été signalées chez 10 patients pendant les 5 années de l'étude. Parmi les 17 RSI, 11 (65 %) sont survenues pendant le premier mois et 13 (76 %) ont été signalées pendant les 6 premiers mois. Aucune RSI n'a été signalée après 2 ans de traitement. La majorité des RSI ont été signalées comme étant légères (76 % légères, 24 % modérées). Aucun patient n'a arrêté le traitement par KINERET^{MD}, de façon permanente ou temporaire, en raison de réactions au site d'injection.

Infections

Le taux de signalement des infections était plus élevé au cours des 6 premiers mois de traitement (2,3 infections/patient-année) que suite aux 6 premiers mois (1,7 infection/patient-année). Les infections les plus fréquentes ont été des infections des voies respiratoires supérieures, des sinusites, des infections de l'oreille et des rhinopharyngites.

L'administration de KINERET^{MD} a été arrêtée temporairement chez un patient pendant une infection. Treize infections considérées graves ont été signalées chez sept patients, les types les plus fréquents étant la pneumonie (trois cas) et la gastro-entérite (deux 2 cas). La fréquence des infections signalées était plus élevée parmi les patients âgés de moins de deux ans.

Immunogénicité

L'immunogénicité du KINERET^{MD} pour les patients atteints de NOMID n'a pas été évaluée.

Syndromes périodiques associés à la cryopyrine (CAPS en anglais)

Infections

Des infections graves n'entraînant pas l'arrêt du traitement par KINERET^{MD} ont été signalées chez un patient dans le cadre d'une étude prospective sur l'innocuité à long terme (durée du traitement allant jusqu'à 5 ans) menée auprès de 12 patients souffrant de CAPS.

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants

Veillez consulter la [section 8.2 sous NOMID](#) pour connaître les Effets indésirables observés dans les essais cliniques.

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Cette information n'est pas disponible pour ce produit pharmaceutique.

8.3.1 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques – enfants

Cette information n'est pas disponible pour ce produit pharmaceutique.

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

Conclusions de l'essai clinique

Polyarthrite rhumatoïde

Anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques

Lors des études pivots contrôlées par placebo et portant sur KINERET^{MD}, ce traitement a été associé à une légère diminution des valeurs moyennes du nombre total de globules blancs, du taux absolu de

neutrophiles et des phosphatases alcalines, ainsi qu'à une légère augmentation du pourcentage différentiel moyen d'éosinophiles. On n'a pas établi de rapport entre la dose administrée et la réponse observée, pour aucun de ces changements. Ces observations ne se sont pas accompagnées de répercussions cliniques indésirables. Dans toutes les études contrôlées par placebo, 8 % des patients traités par KINERET^{MD} ont connu une baisse de leur TAN correspondant à 1 niveau de toxicité au moins selon la classification de l'Organisation mondiale de la santé, contre 2 % sous placebo. Neuf patients traités par KINERET^{MD} (0,4 %) ont présenté une neutropénie (TAN < 1 x 10⁹/l). Aucun de ces patients n'a contracté d'infection grave associée à la neutropénie.

Un examen après approbation des études cliniques chez les patients atteints de PR a démontré qu'une thrombocytopénie a été rapportée chez 1,9 % des patients traités par KINERET^{MD} contre 0,3 % des patients traités par placebo. Les thrombocytopénies étaient toutes légères, c'est-à-dire que les numérations plaquettaires étaient >75 x 10⁹/l. La fréquence de la thrombocytopénie a été calculée à partir des données des essais cliniques dans le bassin de sécurité PR pour être commune, c.-à-d. de ≥1/100 à < 1/10.

Dans un examen après approbation des études cliniques chez 775 des patients atteints de PR traités par doses quotidiennes de KINERET^{MD} de 30 mg, 75 mg, 150 mg, 1 mg/kg ou 2 mg/kg, on a observé une augmentation de 2,4 % à 5,3 % du taux de cholestérol total deux semaines après le début du traitement par KINERET^{MD}, sans relation dose-réponse. Un profil similaire a été observé après 24 semaines de traitement par KINERET^{MD}. Le traitement par placebo (n=213) a entraîné une baisse d'environ 2,2 % du taux de cholestérol total à la semaine 2 et de 2,3 % à la semaine 24. Il n'y a pas de données précises disponibles concernant le cholestérol LDL ou HDL. La fréquence des augmentations du cholestérol sanguin est estimée à partir de la fréquence des patients dans le bassin de sécurité PR dont le cholestérol est inférieur à 5,0 mmol/l au départ et passant à ≥5,0 mmol/l à la semaine 24. Ces augmentations ne dépendent pas de la dose et surviennent chez 10,1 % à 24,2 % des patients traités par anakinra, c.-à-d. que la fréquence est calculée à ≥1/10 (très commun).

NOMID

Anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques

Après le début du traitement par KINERET^{MD} des cas de neutropénie ont été signalés chez 2 patients. L'un de ces patients a eu une infection des voies respiratoires supérieures et une otite moyenne. Les deux cas de neutropénie se sont résolus au fil du temps, sans interruption du traitement par KINERET^{MD}.

Une thrombocytopénie légère a été observée chez des patients souffrant de NOMID (numérations plaquettaires >75 x10⁹/l).

Conclusions après la mise sur le marché

Polyarthrite rhumatoïde

Anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques

Pendant l'utilisation après la commercialisation de KINERET^{MD}, des cas de thrombocytopénie ont été rapportés. Dans la majorité des cas, la thrombocytopénie était légère. Toutefois, des rapports de cas occasionnels indiquant une thrombocytopénie grave (c.-à-d. avec des numérations plaquettaires <10 x10⁹/l) ont également été reçus.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Polyarthrite rhumatoïde

Réactions hépatiques

Des cas isolés d'hépatite non infectieuse ont été signalés après commercialisation, essentiellement chez des sujets traités pour des utilisations non indiquées sur l'étiquette ou des sujets présentant des facteurs prédisposants, par ex. des antécédents de niveaux élevés de transaminase avant le début du traitement par KINERET^{MD}.

NOMID

Pendant l'utilisation après la commercialisation de KINERET^{MD} pour le traitement des patients atteints de NOMID, des infections graves ont été signalées, y compris quelques cas d'infection opportuniste.

Dépôts amyloïdes au point d'injection

Après la commercialisation, des cas isolés de dépôts amyloïdes au point d'injection ont été signalés chez des patients atteints de NOMID/CINCA ayant reçu de fortes doses de Kineret^{MD} injectées par voie sous-cutanée dans la même zone de la peau pendant des périodes prolongées. Il est donc recommandé d'alterner les points d'injection.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Aucune étude formelle n'a été réalisée chez l'homme pour évaluer les éventuelles interactions médicamenteuses.

Une étude classique d'interaction toxicologique et toxicocinétique réalisée chez le rat n'a pas révélé de modification du profil toxicologique ou pharmacocinétique du méthotrexate (MTX) sous l'influence de KINERET^{MD}. Rien n'indique que les manifestations indésirables associées à KINERET^{MD} ou au MTX sont différentes chez les patients recevant une association de KINERET^{MD} et de MTX plutôt que la combinaison d'un placebo à du MTX.

9.4 Interactions médicament-médicament

Agents inhibant le TNF

L'administration concomitante de KINERET^{MD} et d'éta nercept a entraîné une augmentation de la fréquence des infections graves. Les infections les plus fréquentes ont consisté en pneumonies bactériennes (4 cas) et en cellulites (4 cas). Un patient atteint de fibrose pulmonaire et de pneumonie est décédé d'une insuffisance respiratoire (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Deux pour cent (3/139) des patients traités en même temps par KINERET^{MD}, et de l'éta nercept ont présenté une neutropénie (TAN < 1 x 10⁹/L). Un patient neutropénique a contracté une cellulite, qui s'est résolue sous antibiothérapie.

Substrats du cytochrome P450

La formation d'enzymes du CYP450 est supprimée par l'augmentation des niveaux de cytokines (par ex. IL-1) en cas d'inflammation chronique. On peut donc s'attendre à ce que, pour un antagoniste du récepteur de l'IL-1 comme l'anakinra, la formation d'enzymes du CYP450 devienne normale au cours du traitement. Ceci est cliniquement important pour les substrats du CYP450 avec un indice thérapeutique étroite (par ex. la warfarine). Au début ou à la fin du traitement par KINERET^{MD} de patients utilisant ce

type de médicaments, on peut envisager un suivi thérapeutique des effets ou de la concentration du médicament dans ces produits la dose individuelle du médicament pouvant requérir un ajustement.

Les essais cliniques réalisés n'ont pas permis d'observer d'interactions médicamenteuses entre KINERET^{MD} et d'autres médicaments (y compris les agents anti-inflammatoires non stéroïdiens [AINS], les corticostéroïdes et les autres traitements antirhumatismaux de fond, tels que le méthotrexate, l'hydroxychloroquine, la sulfasalazine, le léflunomide et l'azathioprine).

9.5 Interactions médicament-aliment

Puisque KINERET^{MD} est administré par voie sous-cutanée, des interactions avec les aliments ne sont pas anticipées.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

L'interaction de l'anakinra avec des médicaments à base de plantes ou des compléments n'a pas été étudiée.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Rien n'indique que l'anakinra interfère avec les essais de laboratoire.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

KINERET^{MD} bloque l'activité biologique de l'IL-1 α et l'IL-1 β par inhibition compétitive de la fixation de l'IL-1 au récepteur de type I de l'interleukine-1 (IL-1R1) sans activer le récepteur, qui est exprimé dans une vaste gamme de tissus et d'organes. KINERET^{MD} se fixe à l'IL-1R1 mais sans association à la protéine accessoire du récepteur de l'IL-1 (IL-1 R-AcP) ; ceci empêche le déclenchement d'évènements de signalisation et, par suite, de toute activité agoniste.

L'IL-1 est une cytokine pro-inflammatoire pivot assurant la médiation de nombreuses réponses cellulaires dont celles qui sont importantes dans l'inflammation synoviale et la destruction ultérieure des articulations dans la polyarthrite rhumatoïde (RA). L'IL-1 existe dans le plasma et le liquide synovial des patients souffrant de RA et une corrélation a été signalée entre les concentrations d'IL-1 dans le plasma et le degré d'activité de la maladie. L'IL-1 est responsable d'une vaste gamme d'activités dont la production accrue de cytokines (à savoir le TNF- α) et les chimiokines par les lymphocytes T, les macrophages et plusieurs cellules mésenchymateuses ; la production accrue de monoxyde d'azote, de prostaglandine et de collagénase par les fibroblastes et les chondrocytes ; la dégradation du cartilage par induction de la perte rapide des protéoglycanes, et la stimulation de la résorption osseuse ; la production de molécules d'adhésion cellulaires (ICAM-1) par l'endothélium vasculaire ; et la libération d'histamine et de thromboxane.

10.2 Pharmacodynamie

La polyarthrite rhumatoïde (RA) est un trouble inflammatoire systémique auto-immun dont l'étiologie est inconnue, qui pourrait être causé par des lymphocytes T et des macrophages d'origine antigénique produisant des cytokines proinflammatoires tels que l'IL-1 et le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF α).

L'IL-1 est un stimulateur puissant des synoviocytes, des chondrocytes et des ostéoblastes. Une fois exposés à l'IL-1, les synoviocytes similaires aux fibroblastes prolifèrent et produisent des prostaglandines ainsi que des métalloprotéinases telles que les collagénases et des stromélysines. L'IL-1 active les molécules effectrices responsables de la destruction articulaire en plus de ses effets proinflammatoires. L'IL-1 inhibe la synthèse de la protéoglycane et stimule la dégradation du collagène par les chondrocytes. Une production accrue du ligand du RANK (activateur récepteur du NF- κ B) par les ostéoblastes stimulés par l'IL-1 déclenche l'activation et la prolifération des ostéoclastes, avec pour résultat une résorption osseuse accrue.

Outre l'IL-1, l'IL-1Ra a également été identifié dans le liquide synovial et la partie intérieure de la membrane synoviale des patients souffrant de RA et d'OA (arthrose). Les niveaux naturels de l'IL-1Ra chez ces patients ne sont pas suffisants par rapport au niveau élevé d'IL-1 produite localement.

Des mutations spontanées dans le gène CIAS1/NLRP3 ont été identifiées chez la majorité des patients souffrant de CAPS, comme le NOMID. Le CIAS1/NLRP3 code pour la cryopyrine, un composant de l'inflammasome. L'inflammasome activé entraîne une maturation protéolytique et une sécrétion d'IL-1 β , qui présente une large gamme d'effets.

10.3 Pharmacocinétique

Absorption : KINERET^{MD} est bien absorbé après injection sous-cutanée du bolus chez les sujets sains (n = 11) avec une biodisponibilité absolue de 95 % à une dose de 70 mg. Le processus d'absorption est le facteur limitatif de la disparition de KINERET^{MD} du plasma après injection sous-cutanée. Les concentrations maximum de KINERET^{MD} dans le plasma sont observées environ 3 à 7 heures après une injection sous-cutanée de KINERET^{MD} à des doses cliniquement pertinentes (1 à 2 mg/kg) chez des patients atteints de RA (n = 18). La durée de vie terminale variait entre 4 et 6 heures. Aucune accumulation inattendue des concentrations plasmatiques de KINERET^{MD}, après des doses sous-cutanées quotidiennes, pour une durée allant jusqu'à 24 semaines.

Distribution : KINERET^{MD} est distribué à l'origine dans un volume correspondant au volume plasmatique, suivi d'un volume de distribution à l'état d'équilibre, d'une magnitude similaire au volume de l'eau extracellulaire.

La distribution dans le fluide céphalorachidien a été démontrée.

Métabolisme : Après une seule administration intraveineuse (IV) de KINERET^{MD} à des doses variant entre 1 et 2 mg/kg dans des sujets sains (n = 2), les valeurs de clairance plasmatique de KINERET^{MD} étaient indépendantes des doses et allaient de 132 à 171 ml/min, soit des valeurs légèrement plus élevées que l'estimation de la vitesse de filtration glomérulaire (fourchette de clairance de la créatinine = 99 à 149 ml/min).

Une étude a été réalisée auprès de patients atteints de NOMID (N = 16) avec une dose médiane de 3 mg/kg administrée une fois par jour et une durée médiane de traitement de 3,5 ans. Pour ces patients, la valeur médiane (intervalle) de la concentration maximale (C_{max}) d'anakinra mesurée dans le sérum à l'état d'équilibre était de 3 628 (655 à 8 511) ng/mL, et la concentration mesurée 24 heures après l'administration de la dose (C_{24h}) était de 203 (53-1 979) ng/mL. La valeur médiane (intervalle) de la demi-vie d'anakinra était de 5,7 (3,1-28,2) heures. Il n'y avait aucune différence apparente entre les sexes.

Élimination : Selon les résultats des études sur les animaux, le rein est le principal organe responsable de l'élimination de KINERET^{MD} (80 % chez le rat). Dans la mesure où une quantité très limitée de KINERET^{MD} apparaît dans l'urine (<10 %), on suppose que KINERET^{MD}, comme d'autres protéines

thérapeutiques de taille similaire, est filtré par les glomérules et réabsorbé par les tubes proximaux où il est métabolisé. Le mécanisme de clairance non-rénal n'a pas été identifié.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Âge/Sexe** : L'influence des covariables démographiques sur la pharmacocinétique de KINERET^{MD} a été étudiée à l'aide d'une analyse pharmacocinétique de population fondée sur des données limitées (1-5 échantillons par sujet) obtenus de 341 souffrant de RA chronique. Ces patients ont reçu des injections sous-cutanées quotidiennes de KINERET^{MD} à des doses de 30, 75 et 150 mg pour une durée maximum de 24 semaines. La clairance estimée de KINERET^{MD} augmentait avec l'augmentation de la clairance de la créatinine et du poids corporel.

L'analyse pharmacocinétique de la population révèle une valeur de la clairance plasmatique moyenne après administration sous-cutanée de bolus supérieure d'environ 14 % chez les hommes (n = 79) par rapport aux femmes (n = 262) et supérieure d'environ 10 % chez les sujets < 65 ans (n = 262) par rapport aux sujets >65 ans (n = 79). Toutefois, après correction pour la clairance de la créatinine et le poids corporel, le sexe et l'âge n'étaient plus des facteurs significatifs pour la clairance plasmatique moyenne.

- **Insuffisance hépatique** : Après administration intraveineuse de KINERET^{MD} à 1 mg/kg à des patients normaux présentant une dysfonction hépatique (classification Child B, n = 12), une réduction de la clairance plasmatique de 30 % a été observée par rapport aux sujets en bonne santé (95,1 c. 141 ml/min). Cette réduction de la clairance plasmatique est associée à une légère réduction des estimations de la clairance de la créatinine au sein de cette population. Aucune étude formelle n'a été effectuée pour examiner la pharmacocinétique de KINERET^{MD} administré de manière sous-cutanée chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ou de NOMID souffrant d'insuffisance hépatique.
- **Insuffisance rénale** : On observe un déclin de 70 % et 75 % de la clairance plasmatique moyenne de KINERET^{MD} chez les sujets souffrant d'insuffisance rénale grave et en phase terminale de maladie rénale, respectivement (clairance de la créatinine <30 ml/min), tandis que la demi-vie terminale moyenne augmente approximativement deux fois plus que chez les sujets sains. Moins de 2,5 % de la dose de KINERET^{MD} administrée est éliminé par hémodialyse ou dialyse ambulatoire péritonéale continue. Sur la base de ces observations, une modification du programme d'administration du dosage peut être envisagée pour les sujets souffrant d'une insuffisance rénale grave ou en phase terminale de maladie rénale (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Aucune étude formelle n'a été effectuée pour examiner la pharmacocinétique de KINERET^{MD} administré de manière sous-cutanée chez des patients souffrant d'insuffisance rénale et atteints de polyarthrite rhumatoïde ou de NOMID.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

N'utilisez pas KINERET^{MD} au-delà de la date de péremption imprimée sur l'emballage et l'étiquette de la seringue. KINERET^{MD} doit être conservé entre 2° et 8 °C. Ne pas exposer au gel, et ne pas secouer. Conservez KINERET^{MD} à l'abri de la lumière.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Renseignements destinés aux patients

Si le médecin estime que le patient peut s'auto-injecter KINERET^{MD} efficacement et en toute sécurité, il enseignera la technique correcte d'administration au patient lui-même ainsi qu'à un membre de sa famille ou un autre aidant. Il renverra le patient à la section RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT de la monographie, qui représente un guide pour les patients plutôt qu'un document énumérant tous les effets secondaires éventuels du produit. Enfin, il enseignera aux patients les signes et les symptômes des réactions allergiques au médicament, ainsi que les mesures qui s'imposent le cas échéant.

Pour toute utilisation à domicile, il incombe au professionnel de la santé d'enseigner le mode correct de mise au rebut des seringues au patient ou un autre aidant et de les alerter contre toute réutilisation d'aiguilles, de seringues ou de produit médicamenteux. Le patient doit avoir à sa disposition un récipient anti-perforation pour la mise au rebut des seringues et aiguilles usagées. Le récipient plein doit être mis au rebut en suivant les instructions données par le médecin, le pharmacien ou le personnel infirmier.

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUE

Substance pharmaceutique

Nom propre :	anakinra
Nom chimique :	Non applicable. L'anakinra n'est pas un agent chimique. L'anakinra est un antagoniste recombiné du récepteur de l'interleukine-1 humaine méthionyl.
Formule moléculaire et masse moléculaire :	L'anakinra est constituée de 153 acides aminés et présente un poids moléculaire de 17,3 kilodaltons.
Propriétés physicochimiques :	KINERET ^{MD} est offert en seringues de verre graduées, préremplies à usage unique dotées d'aiguilles de calibre 29. Il s'agit d'une solution stérile, transparente, incolore ou blanchâtre ne contenant pas d'agents de conservation et destinée à l'administration sous-cutanée quotidienne. Cette solution peut contenir quelques petites particules de protéines translucides ou blanches. Chaque seringue de verre préremplie contient : 0,67 ml (100 mg) d'anakinra dans une solution (pH 6,5) d'acide citrique, anhydre (1,29 mg), de chlorure de sodium (5,48 mg), d'EDTA disodique, dihydraté (0,12 mg) et de polysorbate 80 (0,70 mg) et d'eau pour l'injection, USP.
Norme pharmaceutique :	Reconnue

Caractéristiques du produit :

KINERET^{MD} (anakinra) est une version recombinée non glycosylée de l'antagoniste du récepteur de l'interleukine-1 humaine (IL-1Ra). Elle est identique à la forme naturelle non glycosylée d'IL-1Ra humaine, à l'exception de l'addition d'un résidu unique de méthionine à l'extrémité N-terminale. La protéine recombinée est constituée de 153 acides aminés et présente un poids moléculaire de 17,3 kilodaltons. KINERET^{MD} est produit à l'aide d'un système d'expression bactérienne utilisant la bactérie *Escherichia coli* (*E. coli*).

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Études cliniques par indication

Polyarthrite rhumatoïde

Tableau 4- Résumé des données démographiques des patients pour les études cliniques dans la polyarthrite rhumatoïde

Étude	Méthodologie	Dose, durée et voie d'administration	Sujets (N=nombre)	Critères de jugement
0560 Monothérapie	Double insu, randomisation, contrôle par placebo PR évolutive; Sujets n'ayant jamais reçu de traitement antirhumatismal de fond Échecs des traitements antirhumatismeaux de fond	Posologie fixe de 30, 75 ou 150 mg/jour 24 semaines ^a SC	N = 472	Principal : ACR ₂₀ à 24 semaines Secondaires : réponse ACR ₂₀ , ACR ₅₀ et ACR ₇₀ soutenue Notation de l'évolution radiographique (score Larsen et Genant, score Sharp modifié)
960180 Association avec MTX	Double insu, randomisation, contrôle par placebo PR évolutive Sujets traités par MTX	Posologie basée sur le poids : 0,04, 0,1, 0,4, 1,0 ou 2,0 mg/kg/jour 24 semaines SC	N = 419	Principal : ACR ₂₀ à 12 semaines Secondaires : ACR ₂₀ à 24 semaines, réponse ACR ₂₀ , ACR ₅₀ et ACR ₇₀ soutenue
990145 Étude corroborative d'efficacité Association avec MTX	Double insu, randomisation, contrôle par placebo PR évolutive Sujets recevant MTX	Posologie fixe : 100 mg/jour 52 semaines ^c SC	N = 899 ^b	Principal : score radiographique à 52 semaines Secondaires : ACR ₂₀ à 24 semaines, réponse ACR ₂₀ , ACR ₅₀ et ACR ₇₀ soutenue
990757 Étude d'innocuité Prise concomitante de traitements antirhumatismeaux de fond	Double insu, randomisation, contrôle par placebo PR évolutive Sujets n'ayant jamais reçu de traitement antirhumatismal de fond	Posologie fixe : 100 mg/jour 24 semaines ^d SC	N = 1 399	Principal : évaluation de l'innocuité

Étude	Méthodologie	Dose, durée et voie d'administration	Sujets (N=nombre)	Critères de jugement
	Échec des traitements antirhumatismaux de fond Prise concomitante de traitements antirhumatismaux de fond			

N = nombre de sujets traités; SC = par voie sous-cutanée; MTX = méthotrexate; PR = polyarthrite rhumatoïde

^aUne étude de suivi de 24 semaines a été réalisée. Les évaluations de l'efficacité ont été réalisées jusqu'à la 48^e semaine.

^bL'effet sur les signes et les symptômes d'PR évolutive ont été évalués auprès de 501 de ces patients.

^cLes 52 premières semaines se déroulent à double insu et contre placebo. Après la 52^e semaine, l'essai devient ouvert pendant 2 années de plus.

^dLes 24 premières semaines se déroulent à double insu et contre placebo. Après la 24^e semaine, l'essai devient ouvert pendant 2,5 années de plus.

Étude 0560

Dans l'étude 0560, les patients traités par KINERET^{MD} avaient plus de chances d'obtenir une réponse ACR₂₀ à la semaine 24 que ceux qui recevaient un placebo. Une réponse au traitement par KINERET^{MD} a été observée dès la semaine 1, et des différences statistiquement significatives par rapport au placebo ont été observées dès la semaine 2 dans les 3 groupes traités par KINERET^{MD}. Les sujets recevant de l'anakinra avaient deux fois plus de chances de maintenir une réponse ACR₂₀ soutenue tout au long de la période de 24 semaines que ceux sous placebo. De plus, l'ampleur de la réponse clinique (ACR₅₀ et ACR₇₀) a augmenté en fonction des doses étudiées. Les résultats ACR obtenus dans cette étude sont présentés au [tableau 5](#). Dans une prolongation ouverte de l'étude, les effets de KINERET^{MD} se sont maintenus pendant 24 semaines de plus.

L'étude 0560 a fourni des éléments prometteurs quant à la capacité de KINERET^{MD} de réduire le taux de progression radiographique de la maladie. Les sujets traités par KINERET^{MD} ont connu un ralentissement significatif de l'évolution radiographique de leur maladie dès la 24^e semaine, qui s'était accentué encore à la semaine 48.

Étude 960180

L'étude 960180 a examiné l'avantage thérapeutique de l'association de KINERET^{MD} et de MTX. Un effet thérapeutique significatif a été observé par la réponse ACR₂₀ des groupes traités par 1,0 et 2,0 mg/kg de KINERET^{MD}. Les résultats présentés dans le [tableau 5](#) indiquent que KINERET^{MD} permet d'obtenir rapidement une réponse qui se maintient pendant toute la période de traitement. L'examen des effets de l'anakinra pendant toute la période de 24 semaines démontre que les réponses ACR₂₀ se sont maintenues.

Étude 990145

Signes et symptômes de polyarthrite rhumatoïde

Dans l'étude 990145, les sujets traités par 100 mg/jour de KINERET^{MD} associé à du MTX en traitement de fond ont été plus nombreux à obtenir une réponse ACR₂₀ à la semaine 24 que ceux traités par l'association d'un placebo et de MTX (Tableau 6). De plus, comme dans les études antérieures, les

Les sujets recevant KINERET^{MD} ont été plus susceptibles de manifester une réponse ACR₂₀ soutenue pendant la période de 24 semaines que les membres du groupe placebo. Les effets de KINERET^{MD} ont été rapides et sont habituellement apparus au cours des 4 premières semaines de traitement (Figure 1). Les sujets traités par KINERET^{MD} ont également eu deux fois plus de chances d'obtenir une réponse ACR₅₀ et presque trois fois plus d'obtenir une réponse ACR₇₀ que ceux ne recevant que l'association d'un placebo et de MTX.

Par rapport au placebo, le traitement par KINERET^{MD} a été associé à une amélioration significative des variables centrées sur le patient qui font partie du score composite ACR. Le tableau 6 résume l'évaluation de la douleur par le patient, les réponses au Questionnaire d'évaluation de la santé et l'évaluation globale par le patient pour l'étude 990145.

Tableau 5 – Proportion des réponses ACR dans les études 990145, 960180 et 0560 (Pourcentage de patients)

Réponse	990145 (Patients sous MTX)		960180 (Patients sous MTX)			0560 (Pas de traitement antirhumatismal de fond)		
	Placebo (n = 251)	KINERET ^{MD} 100 mg/jour (n = 250)	Placebo (n = 74)	KINERET ^{MD} 1,0 mg/kg/jour (n = 59)	KINERET ^{MD} 2,0 mg/kg/jour (n = 72)	Placebo (n = 119)	KINERET ^{MD} 75 mg/jour (n = 115)	KINERET ^{MD} 150 mg/jour (n = 115)
ACR 20								
Mois 3	24 %	34 % ^a	19 %	46 % ^c	38 % ^c	23 %	33 %	33 %
Mois 6	22 %	38 % ^c	23 %	42 % ^a	35 %	27 %	34 %	43 % ^a
ACR 50								
Mois 3	6 %	13 % ^b	4 %	19 % ^c	24 % ^c	5 %	10 %	8 %
Mois 6	8 %	17 % ^b	4 %	24 % ^c	17 % ^a	8 %	11 %	19 % ^a
ACR 70								
Mois 3	0 %	3 % ^a	0 %	5 % ^a	11 % ^c	0 %	0 %	0 %
Mois 6	2 %	6 % ^a	0 %	10 % ^a	7 % ^a	1 %	1 %	1 %

^a p < 0,05, KINERET^{MD} vs placebo

^b p < 0,01, KINERET^{MD} vs placebo

^c p < 0,001, KINERET^{MD} vs placebo

Figure 1 : Proportion de patients obtenant une réponse ACR₂₀ lors des diverses consultations, Étude 990145, imputation des non-répondeurs

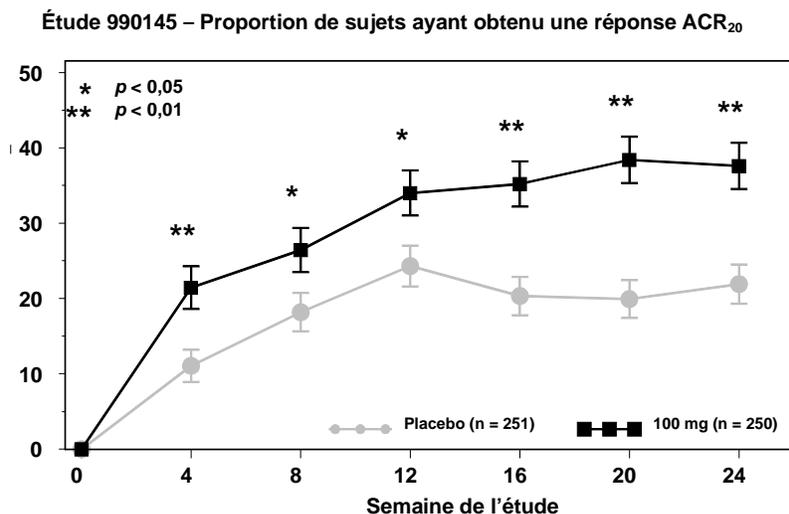


Tableau 6 – Résumé des variables centrées sur le patient qui font partie du score composite ACR Étude 990145

	Variation moyenne entre le départ et la semaine 24		Pourcentage d'amélioration
	Placebo plus MTX	KINERET ^{MD} (100 mg/jour) plus MTX	
Évaluation de l'activité de la maladie par le sujet	-8,92	-17,73**	99 %
Évaluation de la douleur par le sujet	-11,71	-19,00**	62 %
Questionnaire d'évaluation de la santé	-0,18	-0,29*	59 %

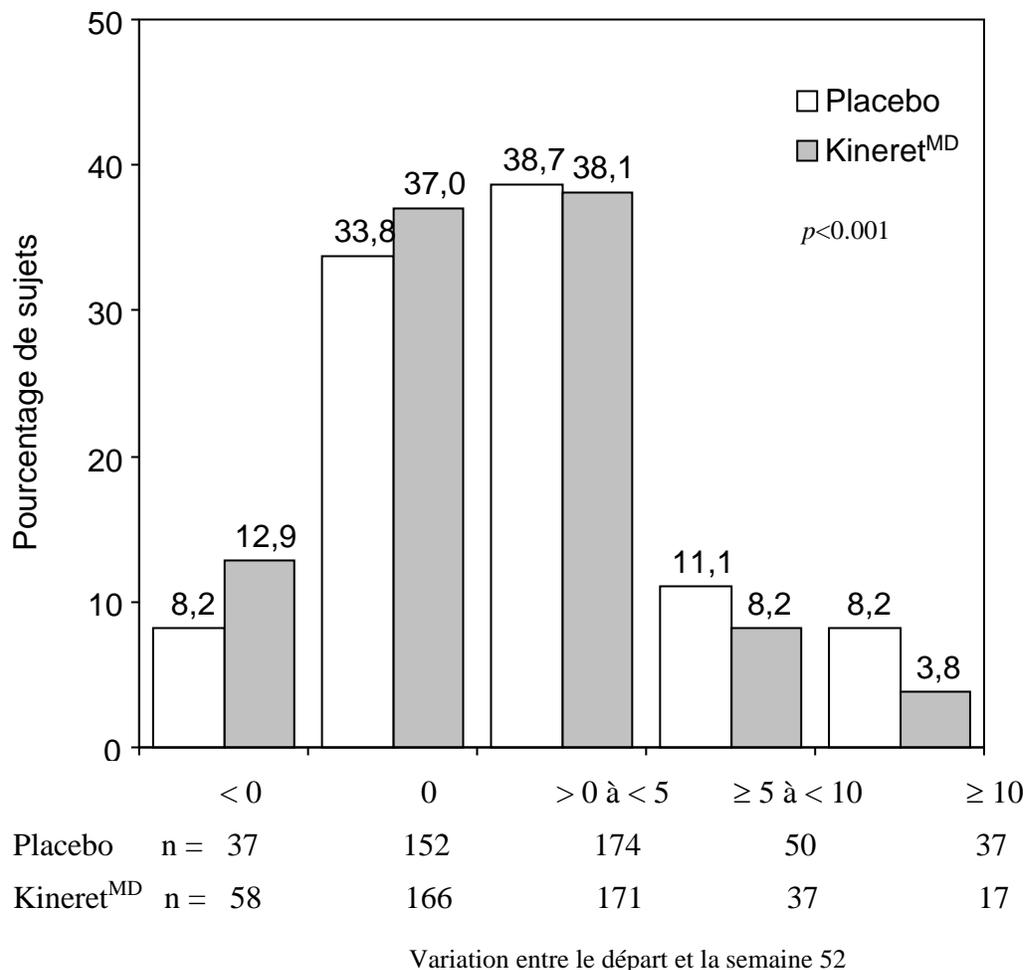
* valeur de $p < 0,05$

**valeur de $p < 0,01$

Réponse radiographique

Dans l'étude 990145, la capacité de KINERET^{MD} d'inhiber les lésions structurelles a été évaluée en mesurant la variation du score de Sharp modifié total (TMSS) et de ses sous-composants entre le départ et la semaine 52, ainsi que les scores de rétrécissement de la fente articulaire (JS) et d'érosion (ES). Le traitement par KINERET^{MD} a été associé à une réduction hautement significative ($p < 0,001$) de l'évolution de la maladie, telle que mesurée par radiographie (Figure 2). La variation moyenne du TMSS par rapport au départ a été de 36 % moindre dans le groupe KINERET^{MD} que dans le groupe placebo. KINERET^{MD} a présenté un début d'action précoce, sous la forme d'une différence statistiquement significative entre les traitements lors de la semaine 24 ($p = 0,012$).

Figure 2 : Distribution des variations du TMSS sur un an par rapport au départ



n = Nombre de sujets répartis au hasard et ayant reçu au moins 1 dose du médicament à l'étude

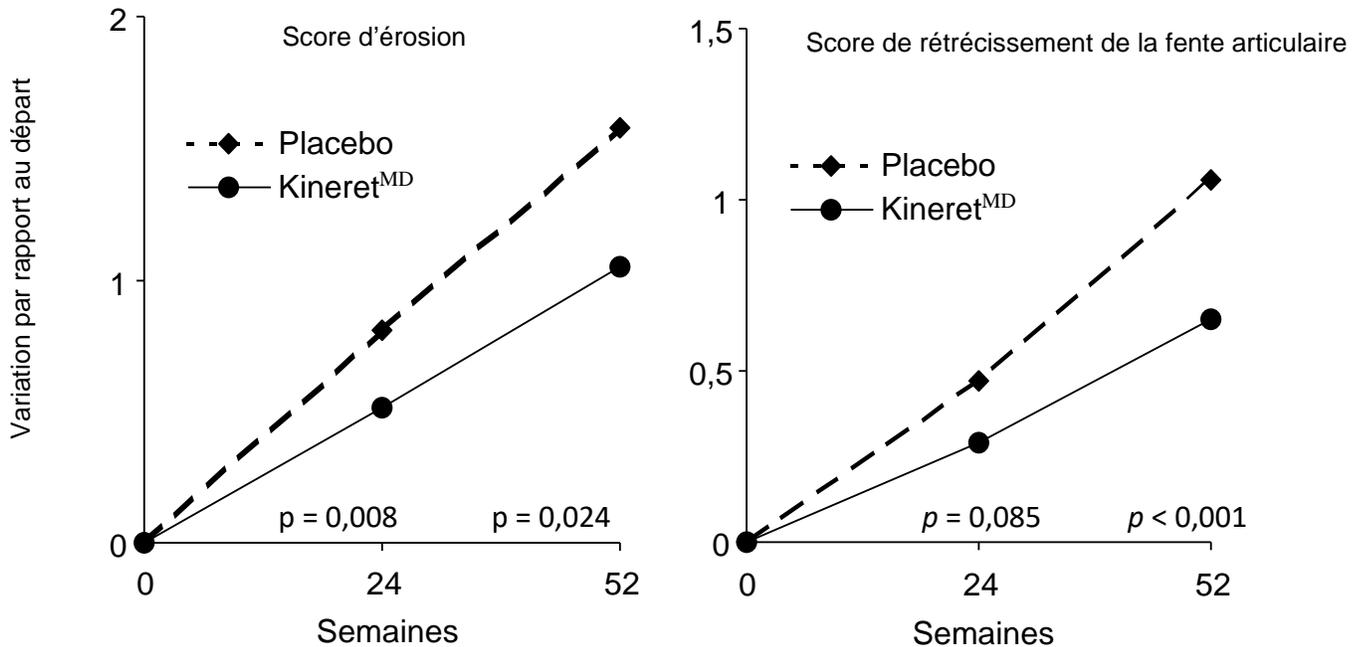
Valeur de p selon le test de la somme des rangs de Wilcoxon

Les résultats obtenus en mesurant le score d'érosion (ES) (Figure 3) se sont révélés semblables à ceux du TMSS et ont montré un ralentissement significatif de l'évolution de la maladie dans le groupe KINERET^{MD} tant à la semaine 24 ($p = 0,008$) qu'à la semaine 52 ($p = 0,024$), par rapport à la situation observée sous placebo. La variation moyenne de l'ES par rapport au départ avait diminué de 37 et 34 % dans le groupe KINERET^{MD} par rapport au placebo aux semaines 24 et 52, respectivement.

De même, la variation moyenne du score de rétrécissement de la fente articulaire (JS) à partir du départ (Figure 3) avait diminué de 39 % dans le groupe KINERET^{MD} par rapport au placebo lors de la semaine 52 ($p < 0,001$). La modification moyenne à partir du départ était de 38 % inférieure dans le groupe KINERET^{MD} à celle observée dans le groupe placebo à la semaine 24 ($p = 0,085$).

Figure 3 : Variation des scores d'érosion et de rétrécissement de la fente articulaire par rapport au départ

Valeur de p calculée par le test de la somme des rangs de Wilcoxon



Fonctionnement physique

À la 52^e semaine, les patients qui avaient reçu KINERET^{MD} présentaient une amélioration de leur fonctionnement physique par rapport à celle observée sous placebo au même moment. Les scores moyens obtenus en réponse au questionnaire d'évaluation de la santé (HAQ) s'étaient améliorés de 0,26, ce qui était significativement différent ($p = 0,007$) du résultat obtenu sous placebo (0,15). En concordance avec les améliorations des scores HAQ, la variation moyenne de la composante physique du formulaire abrégé 35 s'est révélée statistiquement supérieure chez les patients qui avaient reçu KINERET^{MD} plutôt que le placebo ($p = 0,001$), et à la semaine 8, l'amélioration observée dépassait 2 points.

Maladie inflammatoire multisystémique à début néo-natal (NOMID)

Tableau 7 – Résumé des données démographiques des patients pour les essais cliniques sur la maladie inflammatoire multisystémique à début néonatal (NOMID)

Étude #	Conception de l'étude	Posologie*, voie d'administration et durée	Participants de l'étude (N = nombre)	Critères d'évaluation
03-AR. 0298	Prospective, à long terme, ouverte, non contrôlée	Dose initiale : 1 à 2,4 mg/kg selon le poids corporel**, SC Dose d'entretien moyenne : 3 à 4 mg/kg (par jour), SC Jusqu'à 5 ans	N = 43	Les symptômes du NOMID ont été évalués à l'aide d'un score DSSS (Diary Symptom Sum Score) spécifique à la maladie, qui comprenait les principaux symptômes de la maladie : fièvre, éruption cutanée, douleurs articulaires, vomissements et céphalées. L'échelle des scores possibles était de zéro à 20. De plus, les taux de sérum amyloïde A (SAA), de hsCRP et d'ESR ont été contrôlés.

N = Nombre de participants traités; SC = Sous-cutané

* La dose maximale administrée était de 8,2 mg/kg/jour. La dose a été administrée une fois par jour, à l'exception de certains patients qui ont divisé la dose en deux administrations quotidiennes pour mieux contrôler l'activité de la maladie.

** Pendant la période pour laquelle les résultats de l'étude ont été rapportés, des ajustements de la dose par incréments de 0,5 à 1 mg/kg ont été autorisés, en fonction du contrôle des signes et des symptômes de la maladie.

Étude 03-AR.0298

L'efficacité de KINERET^{MD} a été évaluée lors d'une étude prospective, à long terme, ouverte et non contrôlée sur 43 patients atteints de NOMID (âgés de 0,7 à 46 ans) traités jusqu'à 5 ans. Les patients ont reçu une dose initiale de KINERET^{MD} de 1 à 2,4 mg/kg de poids corporel. Pendant la période de collecte des données de l'étude, des modifications de la dose par incréments de 0,5 à 1 mg/kg étaient permises, ajustées pour contrôler les signes et symptômes de la maladie. La dose moyenne d'entretien était de 3 à 4 mg/kg par jour. La dose maximale administrée a été de 8,2 mg/kg/jour. La dose était habituellement administrée une fois par jour, mais elle a été séparée en deux doses pour quelques patients afin de mieux contrôler la maladie. L'étude comprenait une période de sevrage dans un sous-groupe de 11 patients.

Les symptômes de NOMID ont été évalués avec un score journalier de sévérité des symptômes (DSSS : Diary Symptôme Sum Score) propre à la maladie, qui comprenait les principaux symptômes de la maladie tels que de la fièvre, des éruptions cutanées, des douleurs articulaires, des vomissements et des céphalées. Les scores sont évalués sur une échelle de 0 à 20. De plus, les niveaux de sérum amyloïde A (SAA), hsCRP et VS ont été surveillés. Les modifications des paramètres cliniques et de laboratoire depuis le début jusqu'aux mois 3 à 6 et à partir du mois 3 (avant le sevrage) jusqu'à la fin de la période de sevrage ont été évaluées dans le sous-groupe de patients qui ont subi le sevrage. Les

changements estimés par rapport au début du DSSS sont résumés jusqu'au mois 60 dans le [Tableau 8](#). Les résultats étaient semblables dans tous les sous-groupes, notamment l'âge, le sexe, la présence de mutation de CIAS1/NLRP3 et le phénotype de la maladie. Des améliorations sont survenues dans tous les symptômes de la maladie constituant le DSSS ([Tableau 9](#)), ainsi que dans les marqueurs sériques de l'inflammation. Pour les 11 patients qui sont passés par une phase de sevrage, les symptômes de la maladie et les marqueurs sériques de l'inflammation ont empiré après le sevrage et ont répondu rapidement à la reprise du traitement par KINERET^{MD}. Après l'arrêt du traitement, le temps moyen jusqu'à ce que les critères de poussée de la maladie soient atteints était de 5 jours.

Tableau 8 - Changement estimé à partir du début du DSSS chez les patients souffrant de formes sévères de NOMID (population du journal ITT)

Moment temporel	Changement moyen estimé à partir du début du DSSS*	Intervalle de confiance de 95 %
Mois 3 à 6**	-3,5	-3,7 à -3,3
Mois 12	-3,6	-3,9 à -3,3
Mois 36	-3,5	-3,8 à -3,2
Mois 60	-3,5	-3,8 à -3,1

Les changements estimés par rapport à la valeur de départ et les IC à 95 % sont basés sur un modèle d'analyse de covariance pour mesures répétées avec la visite comme facteur fixe et la valeur de départ comme covariable. Cas observés avec le journal ITT (N = 29).

*La valeur moyenne de départ (SD) était de 4.5 (3.2)

** Les données des Mois 3 à 6 correspondent à la moyenne estimée pour les visites du Mois 3 et du Mois 6.

Tableau 9 – Score journalier des symptômes clés individuels par visite (population ITT)

Visite (mois)	Nombre de patients	Scores* de fièvre	Scores* d'éruptions cutanées	Scores* de douleurs articulaires	Scores* de vomissement	Scores* de céphalées
Début	29	0,5 (0,8)	1,9 (1,1)	1,2 (1,1)	0,1 (0,2)	0,9 (1,0)
1	28	0,1 (0,1)	0,3 (0,5)	0,2 (0,3)	0,0 (0,0)	0,2 (0,3)
3	26	0,1 (0,2)	0,1 (0,2)	0,2 (0,4)	0,0 (0,1)	0,1 (0,2)
6	25	0,0 (0,1)	0,1 (0,1)	0,2 (0,4)	0,0 (0,1)	0,2 (0,3)
12	24	0,1 (0,1)	0,1 (0,2)	0,1 (0,2)	0,0 (0,1)	0,1 (0,2)
36	19	0,0 (0,2)	0,0 (0,2)	0,1 (0,3)	0,0 (0,0)	0,2 (0,6)
60	15	0,0 (0,0)	0,1 (0,3)	0,3 (0,7)	0,0 (0,0)	0,1 (0,3)

*moyenne (SD)

Une réponse clinique a été observée dans les 10 jours suivant le début du traitement par KINERET^{MD} chez tous les patients et a été maintenue jusqu'à 5 ans avec l'administration continue de KINERET^{MD}.

Le traitement par KINERET^{MD} semble également être associé à une amélioration, ou une stabilisation, des évaluations d'autres manifestations de NOMID, comme les symptômes liés au système nerveux central et les résultats des tests d'acuité auditive et visuelle, pendant jusqu'à 60 mois.

Une étude prospective sur l'innocuité à long terme (une prolongation de l'étude 03-AR.0298) a été conçue pour évaluer l'innocuité de KINERET^{MD} dans le traitement de 12 patients atteints de CAPS dans

le cadre de soins de routine en clinique. Une infection grave a été signalée chez 1 patient de cette étude, ce qui est conforme au profil d'innocuité établi pour KINERET^{MD}. Il n'a pas été signalé de RSI, de réaction allergique, de tumeur maligne ni d'erreur de médicaments n'a été signalée.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

KINERET^{MD} (anakinra) a été bien caractérisé par des études non cliniques, menées *in vitro* et *in vivo*, et est un antagoniste sélectif de l'IL-1. Un traitement par l'anakinra a été suivi d'une inhibition de l'inflammation, de la destruction osseuse et de la dégénérescence des cartilages dans plusieurs modèles animaux d'arthrite.

L'anakinra est semblable, mais non identique, aux protéines antagonistes de récepteurs analogues d'autres espèces. Il s'est avéré biologiquement actif dans une vaste gamme d'espèces, y compris celles que l'on utilise dans les études de toxicité. Des études de toxicité chronique et sous-chronique ont été réalisées sur des rats, et des études sous-chroniques chez des primates autres qu'humains. Puisque la principale action biologique de l'anakinra consiste à entraver les effets de l'IL-1 et que cet agent ne possède pas d'activité agoniste intrinsèque, on ne s'attendait pas à observer d'effets pharmacologiques excessifs lors de l'utilisation de doses élevées d'anakinra, et on n'en a effectivement pas constaté.

L'anakinra est une protéine étrangère qui fait partie de celles que l'on utilise lors des évaluations précliniques d'innocuité. On s'attendait dès lors à découvrir des anticorps anti-anakinra. Des anticorps anti-anakinra non neutralisants ont effectivement été détectés chez les rats et les singes.

Toxicologie générale :

Toxicité liée aux administrations uniques et multiples

Chez les primates non humains, on considère qu'une posologie de 100 mg/kg/jour représente le niveau dépourvu d'effet sur le plan de la toxicité générale; en revanche, le niveau dépourvu d'effet à hauteur du site d'injection est inférieur à 10 mg/kg/jour.

L'administration sous-cutanée de posologies totales d'anakinra de 2, 20 et 200 mg/kg/jour, en deux prises (BID) pendant 6 mois à des rats a entraîné une inflammation du site d'injection à toutes les doses, d'incidence et d'intensité proportionnelles à la dose. La toxicité généralisée liée à l'administration de 200 mg/kg/jour s'est limitée au rein. Une augmentation du poids des reins, une protéinurie et une néphropathie progressive chronique ont été les principales observations réalisées après 6 mois de traitement. Les rats âgés présentent fréquemment une néphropathie progressive chronique. Cette affection est plus fréquente chez les mâles, et on sait qu'elle est influencée par les taux de protéines. Aucune toxicité rénale n'a été observée lors des autopsies intermédiaires effectuées après un mois, ni après la période de rétablissement d'un mois.

Génotoxicité :

Aucun signe de génotoxicité n'a été observé dans les analyses de mutagénicité.

On n'a pas constaté non plus de lésions précancéreuses ou de tumeurs liées au traitement par l'anakinra lors d'une étude de 6 mois réalisée sur des rats à des posologies allant jusqu'à 200 mg/kg/jour. Rien n'indique donc que l'anakinra intervient directement dans la production de tumeurs.

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

Aucun effet indésirable n'a été constaté dans les études portant sur la toxicité en matière de reproduction ou de tératologie chez des rats et des lapins, réalisées sous des posologies d'anakinra allant jusqu'à 200 mg/kg/jour.

Toxicologie particulière :

Immunogénicité

Les études de toxicologie précliniques réalisées sur des rats et des singes n'ont pas révélé de signe d'immunodépression. De plus, l'anakinra n'a pas exercé d'effet sur les tests spécifiques de la fonction immunitaire, comme la formation d'anticorps dirigés contre l'hémocyanine de la fissurelle ou les globules rouges du mouton, la réaction cytolytique des lymphocytes T chez la souris ou l'activité des cellules tueuses naturelles (cellules NK) chez les rats et les singes.

Examens de la résistance de l'hôte

Les études publiées, portant notamment sur des souches de souris dont l'expression du gène de l'IL-1 avait été inhibée et sur des souches de souris dont le gène de l'IL-1Ra avait été surexprimé, ne permettent pas de décrire de façon claire et logique le rôle de l'inhibition de l'IL-1 dans l'altération de la résistance de l'hôte aux infections bactériennes. Ainsi, des souris dont l'expression du gène de l'IL-1 β ou de l'IL-1R avait été inhibée n'ont pas présenté une sensibilité accrue aux infections, alors que d'autres dont le gène de l'IL-1Ra avait été surexprimé sont devenues plus sensibles.

Dans les modèles de rats utilisés pour étudier la résistance aiguë de l'hôte à des infections par *E. coli*, *S. aureus* et *L. monocytogenes*, l'anakinra n'a pas augmenté la mortalité après ces infections, et son effet sur la résistance de l'hôte (basée sur l'étude des unités formant colonies dans le sang, le foie ou la rate) s'est révélé léger à nul.

Dans les modèles animaux, l'anakinra ne semble donc pas altérer de façon importante les mécanismes de résistance de l'hôte.

Pharmacologie de l'innocuité des associations médicamenteuses

Les effets de l'association de l'anakinra et du MTX ou des inhibiteurs de cytokines ont été étudiés.

L'administration concomitante d'anakinra et de MTX (chez les rats) ou de PEG sTNF-RI (à des rats et des singes) n'a pas révélé d'effets toxiques, ni d'interactions pharmacocinétiques entre les deux agents.

On n'a pas observé d'interaction néfaste chez les singes et les rats entre l'anakinra et les inhibiteurs de cytokines, l'éta nercept et le PEG sTNF-RI sur les plans de la numération des cellules sanguines, du poids corporel et du poids des organes lymphoïdes (rate, thymus), de la composition cellulaire des organes lymphoïdes, de la viabilité des organes lymphoïdes, de la fonction des cellules tueuses naturelles, du phénotype des cellules immunitaires et de la recherche de cellules formant des anticorps dirigés contre l'hémocyanine de la fissurelle ou les globules rouges du mouton.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr KINERET^{MD}

anakinra

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre KINERET^{MD} et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de KINERET^{MD}.

Mises en garde et précautions importantes

- **Infections graves.** Les patients traités par KINERET^{MD} courent un plus grand risque de développer une infection grave. Si vous présentez une infection, informez-en votre prestataire de soins de santé avant de commencer à prendre KINERET^{MD}. Si vous contractez une infection qui ne disparaît pas pendant votre traitement par KINERET^{MD}, informez-en immédiatement votre prestataire de soins de santé.

Si vous utilisez ENBREL^{MD} ou d'autres inhibiteurs des facteurs de nécrose tumorale (tels qu'Humira ou Remicade) en même temps que KINERET^{MD}, vous pourriez également courir un plus grand risque de contracter une infection grave.

- **Réactions allergiques.** Des réactions allergiques peuvent survenir chez les patients traités par KINERET^{MD}. Si vous présentez une éruption cutanée sur tout le corps, un essoufflement, une respiration sifflante, une tension artérielle basse, un pouls rapide, une transpiration abondante, une urticaire ou encore un gonflement de la bouche ou des yeux après votre injection de KINERET^{MD}, contactez immédiatement votre médecin ou l'hôpital le plus proche. Ces symptômes peuvent indiquer que vous êtes allergique à KINERET^{MD}. Les cas graves de ce type d'allergie peuvent être dangereux et doivent être surveillés de près par un médecin ou un personnel médical d'urgence.

Pour quoi KINERET^{MD} est-il utilisé?

KINERET^{MD} est utilisé pour aider à réduire les signes et les symptômes de la polyarthrite rhumatoïde et à ralentir les lésions osseuses et articulaires. KINERET^{MD} inhibe la progression du dommage structurel en réduisant l'érosion et la dégradation du cartilage chez les patients atteints d'une polyarthrite rhumatoïde active malgré un traitement par doses stables de méthotrexate (MTX). La polyarthrite rhumatoïde provoque un gonflement de la membrane qui tapisse les articulations (p. ex., des mains, des genoux et des poignets), et peut, dans certains cas, affecter des organes internes. La polyarthrite rhumatoïde peut durer plusieurs années et finir par entraîner des lésions des cartilages, des os, des tendons et des ligaments au niveau des articulations dans tout l'organisme.

KINERET^{MD} est également utilisé dans le traitement d'une forme de troubles appelés syndromes périodiques associés à la cryopyrine (CAPS en anglais) appelée maladie systémique inflammatoire à début néo-natal (NOMID en anglais), également connue sous le nom de syndrome Chronique Infantile Neurologique Cutané Articulaires (CINCA).

KINERET^{MD} traite les signes et les symptômes d'inflammation associés au NOMID, tels que les éruptions cutanées, les douleurs articulaires, la fièvre et les céphalées.

Comment KINERET^{MD} agit-il?

KINERET^{MD} est une version de laboratoire d'une protéine produite par le corps humain. Cette protéine est appelée antagoniste du récepteur de l'interleukine-1 ou IL-1ra. L'IL-1ra est un inhibiteur de cytokines (type de protéines qui bloque les cytokines). Les cytokines constituent une autre famille de protéines fabriquées par le corps humain. Les cytokines coordonnent la communication entre différentes cellules et participent au contrôle de l'activité cellulaire.

Dans le cas de la polyarthrite rhumatoïde et de NOMID, votre organisme produit une cytokine appelée interleukine-1 (IL-1) en trop grande quantité. Trop d'IL-1 cause de l'inflammation et provoque les symptômes de la maladie. Normalement, votre organisme produit l'IL-1ra pour bloquer les effets néfastes de l'IL-1. KINERET^{MD} agit de la même façon que votre protéine naturelle bloquant l'IL-1 (IL-1ra).

Vous et votre médecin êtes les seuls à pouvoir déterminer si KINERET^{MD} est efficace dans votre cas. Le délai de soulagement symptomatique varie d'une personne à l'autre. Lors d'études cliniques sur la PR, certains patients ont vu leurs symptômes d'arthrite être soulagés environ quatre semaines après le début du traitement par KINERET^{MD}. Lors d'études cliniques sur le NOMID, une réponse clinique a été observée dans les 10 jours suivant le début du traitement par KINERET^{MD}.

Quels sont les ingrédients dans KINERET^{MD}?

Ingrédients médicinaux : anakinra

Ingrédients non médicinaux : acide citrique anhydre, chlorure de sodium (sel), eau, EDTA disodique dihydraté et polysorbate 80.

KINERET^{MD} est disponible sous les formes posologiques suivantes :

KINERET^{MD} est fourni dans des seringues graduées préremplies, sans agent de conservation et à usage unique, renfermant 100 mg/0,67 ml (150 mg/ml) de produit, dans une boîte de 7 seringues.

Ne prenez pas KINERET^{MD} si :

- vous êtes allergique aux protéines produites par la bactérie appelée *E. Coli*. Si vous n'êtes pas certain(e), informez-vous auprès de votre prestataire de soins de santé.
- vous êtes allergique à l'anakinra ou à tout autre ingrédient de KINERET^{MD} (voir la liste complète des ingrédients de KINERET^{MD} ci-dessus).

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre KINERET^{MD}, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si:

- vous pensez souffrir d'une infection ou si vous êtes traité pour une infection.
- vous souffrez d'infections fréquentes ou récurrentes.
- vous présentez des signes d'infection tels que de la fièvre, des frissons ou si vous avez des plaies ouvertes sur le corps.
- vous êtes asthmatique. Les patients asthmatiques courent un risque accru de contracter une infection en cas de traitement par KINERET^{MD}. Les symptômes de l'asthme, comme l'inflammation des voies respiratoires, doivent être contrôlés avant de commencer un traitement par KINERET^{MD}.

- vous prenez d'autres médicaments affectant le système immunitaire.
- vous souffrez de problèmes rénaux.
- vous devez vous faire vacciner. Vous pourriez développer une infection si vous recevez un vaccin vivant pendant un traitement par KINERET^{MD}. Vous ne devez pas recevoir de vaccins vivants pendant que vous utilisez KINERET^{MD}.
- vous êtes enceinte ou prévoyez devenir enceinte. On ignore si KINERET^{MD} peut être néfaste pour votre bébé à naître.
- vous allaitez ou prévoyez allaiter. On ignore si KINERET^{MD} est excrété dans votre lait maternel.

Autres mises en garde à connaître :

- **AVANT** de commencer un traitement par KINERET^{MD}, votre médecin devrait vous tester pour la tuberculose (TB). Votre médecin devrait également vérifier si vous avez des symptômes de tuberculose ou de tout autre type d'infection avant, pendant et après votre traitement par KINERET^{MD}.
- **Troubles hépatiques.** Contactez votre médecin si vous présentez des troubles hépatiques tels qu'un jaunissement de la peau et des yeux, des nausées, une perte d'appétit, une urine de couleur foncée et des selles de couleur claire.
- **Cancers.** Pour les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, le risque d'apparition d'un cancer chez les patients traités par KINERET^{MD} est identique à celui que courent les personnes non traitées par KINERET^{MD}. Il se peut que les patients souffrant de PR, notamment en cas de PR très active, soient plus exposés au risque de lymphome (type particulier de cancer). Lors des essais cliniques, les patients souffrant de PR et traités par KINERET^{MD} ont présenté une incidence de lymphome plus élevée que celle attendue dans la population générale. Le rôle de KINERET^{MD} dans l'apparition de cancers est inconnu.
- **Troubles sanguins.** KINERET^{MD} peut provoquer une diminution du nombre d'un type particulier de vos globules blancs appelé neutrophiles (neutropénie). Les neutrophiles sont importants pour combattre les infections. Avoir un nombre insuffisant de neutrophiles (neutropénie) peut augmenter le risque de développer une infection grave. Vous devriez avoir un examen sanguin avant de commencer un traitement par KINERET^{MD}, puis tous les trois mois jusqu'à un an après le début de votre traitement par KINERET^{MD}.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.

Avant de commencer à prendre KINERET^{MD}, il est important que vous signaliez à votre médecin si vous prenez d'autres médicaments (par exemple des médicaments contre l'hypertension ou des anticoagulants) pour le traitement d'autres maladies.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec KINERET^{MD} :

La prise de KINERET^{MD} en même temps qu'ENBREL^{MD} ou que d'autres inhibiteurs des facteurs de nécrose tumorale (tels qu'Humira ou Remicade) n'est pas recommandée car elle peut vous exposer à un risque accru de contracter une infection grave.

L'inflammation chronique dont vous souffrez diminuera avec le début du traitement par KINERET^{MD}. Ceci peut signifier que les doses de certains autres médicaments, tels que la warfarine (un anticoagulant), doivent être ajustées.

Comment prendre KINERET^{MD} ?

KINERET^{MD} est administré par injection sous la peau (injection sous-cutanée). Votre médecin vous prescrira la dose adéquate et vous dira à quelle fréquence vous devez la recevoir. Afin de profiter au maximum de l'effet bénéfique de KINERET^{MD}, les injections quotidiennes devront être réalisées exactement comme le médecin l'aura prescrit, que vous vous les administriez, que quelqu'un d'autre vous les administre ou que vous les administriez à votre enfant.

KINERET^{MD} est disponible en seringues graduées préremplies (petits tubes jetables fixés à des aiguilles). Les seringues sont à usage unique. Si une seringue préremplie n'est pas utilisée entièrement, vous devez jeter la portion non utilisée de la solution. Assurez-vous que la solution de la seringue préremplie est transparente et incolore. Dans certains cas, de petites particules blanches peuvent être observées dans la solution. Ces particules sont formées par KINERET^{MD} et sont acceptables. Toutefois, ne procédez pas à l'injection si la solution est trouble, décolorée ou si elle contient des particules colorées ou de grandes tailles.

N'agitez pas la seringue de KINERET^{MD} préremplie. Si la seringue préremplie a été agitée vigoureusement, la solution peut se couvrir de mousse ou de bulles. Les secousses n'affecteront pas l'efficacité de KINERET^{MD}, mais vous pourriez être dans l'impossibilité d'administrer la dose requise de médicament. Si la solution est couverte de mousse, laissez reposer la seringue préremplie pendant quelques minutes pour diminuer la quantité de mousse ou de bulles.

La date de péremption de chaque produit KINERET^{MD} est imprimée sur l'emballage et sur l'étiquette de la seringue. N'utilisez pas KINERET^{MD} au-delà du dernier jour du mois et de l'année indiqués.

Instructions pour la préparation et l'administration d'une injection de KINERET^{MD}

Que dois-je savoir si je m'auto-administre les injections de KINERET^{MD} ou si je les administre à mon enfant ?

IMPORTANT : Pour réduire les risques de contamination et d'infection liés à l'injection, suivez scrupuleusement ces instructions.

Cette section indique la marche à suivre pour vous auto-administrer ou administrer à votre enfant une injection sous la peau (injection sous-cutanée). Il est également très important que vous jetiez les seringues préremplies et les aiguilles usagées dans un contenant imperforable (voir la section **Mise au rebut**). Si vous n'êtes pas sûr de pouvoir vous administrer l'injection ou de pouvoir l'administrer à votre enfant, ou si vous avez des questions, adressez-vous à votre médecin ou à votre infirmière.

ÉTAPE 1 : Se préparer pour l'injection

1. Installez-vous dans un endroit confortable, propre et bien éclairé offrant un plan de travail ou une surface utilisable. Vous devez procéder à l'injection de KINERET^{MD} à la même heure chaque jour.
2. Sortez une seringue de KINERET^{MD} préremplie du réfrigérateur. N'agitez pas la seringue préremplie. Laissez-la se réchauffer à température ambiante pendant 30 minutes (remarque : KINERET^{MD} peut rester à température ambiante pendant une durée maximum de 12 heures).

3. Vérifiez la date de péremption indiquée sur la seringue préremplie KINERET^{MD} pour vous assurer que le médicament n'est pas périmé. Vous trouverez la date de péremption (Exp.) imprimée sur le côté gauche de l'étiquette de la seringue.

4. Assurez-vous que la solution de la seringue préremplie est transparente et incolore. Dans certains cas, de petites particules blanches peuvent être observées dans la solution. Ces particules sont formées par le KINERET^{MD} et sont acceptables. Toutefois, ne procédez pas à l'injection si la solution est trouble, décolorée ou si elle contient des particules colorées ou de grandes tailles.

5. Regroupez les fournitures dont vous aurez besoin pour l'injection : Pour les seringues KINERET^{MD} préremplies, vous aurez besoin : d'une seringue KINERET^{MD} préremplie, de tampons alcoolisés, d'une gaze ou d'un tissu, et d'un contenant imperforable. Remarque : Ne retirez pas le capuchon de l'aiguille de la seringue préremplie tant que vous ou votre soignant n'êtes pas prêt à procéder à l'injection.

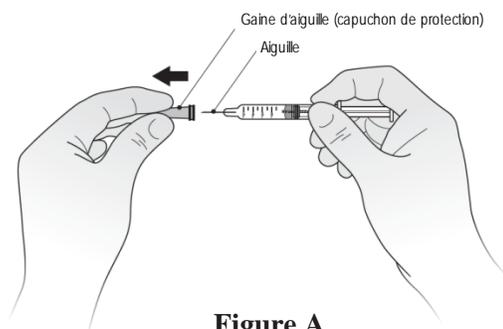
6. Lavez-vous bien les mains à l'eau et au savon avant de vous préparer à injecter le médicament.

ÉTAPE 2 : Préparer la bonne dose de KINERET^{MD}

Assurez-vous de savoir quelle est la dose de KINERET^{MD} que votre médecin vous a prescrite.

- **Préparer une dose de 100 mg de KINERET^{MD} :**

1. Tenez le corps de la seringue et retirez soigneusement le capuchon de l'aiguille, en une seule fois et sans le tordre. **Voir Figure A.** Veillez à ne pas toucher l'aiguille ni à appuyer sur le piston. Mettez le capuchon de l'aiguille au rebut dans le contenant prévu à cet effet.



2. Il est possible que vous remarquiez la présence d'une petite bulle d'air dans la seringue préremplie. Vous n'avez pas besoin de retirer la bulle d'air avant de procéder à l'injection. Injecter la solution avec la bulle d'air est sans danger.

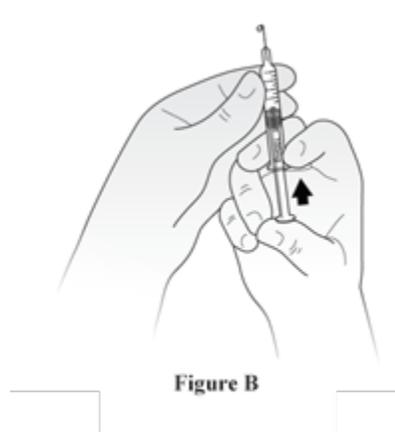
3. Posez soigneusement le corps de la seringue sur la table jusqu'à ce que vous soyez prêt à procéder à l'injection. Ne laissez pas l'aiguille entrer en contact avec la table. Ne remettez pas le capuchon sur l'aiguille.

4. Vous pouvez maintenant passer à l'étape 3 : Choisir et préparer le point d'injection.

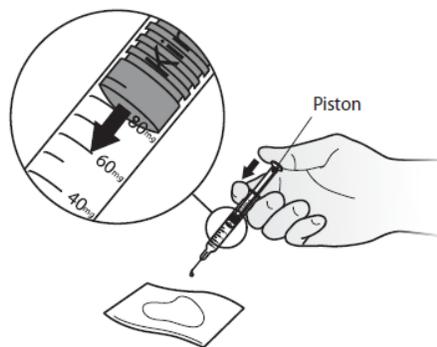
- **Préparer une dose de KINERET^{MD} inférieure à 100 mg :**

1. Tenez le corps de la seringue et retirez soigneusement le capuchon de l'aiguille, en une seule fois et sans le tordre. **Voir Figure A.** Veillez à ne pas toucher l'aiguille ni à appuyer sur le piston. Mettez le capuchon de l'aiguille au rebut dans le contenant prévu à cet effet.

2. Tenez la seringue d'une main de sorte que l'aiguille pointe droit vers le haut. **Voir Figure B.** Placez votre pouce sur la tige du piston et appuyez lentement jusqu'à ce qu'une petite goutte de liquide apparaisse au bout de l'aiguille.



3. Tournez la seringue pour que l'aiguille pointe maintenant vers le bas. Placez une gaze ou un tissu stérile sur une surface plane et tenez la seringue au-dessus avec l'aiguille pointant vers la gaze ou le tissu. **Voir Figure C.** Assurez-vous que l'aiguille ne touche pas la gaze ou le tissu.



4. Placez votre pouce sur la tige du piston et appuyez lentement jusqu'à ce que le bout du piston ait atteint le nombre (repère gradué) correspondant à votre dose de KINERET^{MD} (votre médecin vous aura dit quelle dose vous devez utiliser). Le liquide expulsé de la seringue sera absorbé par la gaze ou le tissu. **Voir Figure C.**

5. Si vous n'êtes pas en mesure de sélectionner la bonne dose de KINERET^{MD}, mettez la seringue au rebut et utilisez-en une nouvelle.

6. Posez soigneusement le corps de la seringue sur la table jusqu'à ce que vous soyez prêt à procéder à l'injection. Ne laissez pas l'aiguille entrer en contact avec la table. Ne remettez pas le capuchon sur l'aiguille.

ÉTAPE 3 : Choisir et préparer le point d'injection

1. Déterminez le point d'injection. **Voir Figure D.** Changez de point d'injection chaque fois que vous procédez à une injection de KINERET^{MD} pour éviter les irritations dans la même zone, comme vous l'a indiqué votre médecin.

Les points d'injection recommandés pour les adultes et les enfants sont :

- a. Face postérieure du bras dans la partie située entre le coude et l'épaule (si quelqu'un vous administre l'injection)
- b. Abdomen, sauf le nombril et la taille (au niveau de la ceinture)
- c. Haut des cuisses
- d. Quadrants supéro-externes des fesses

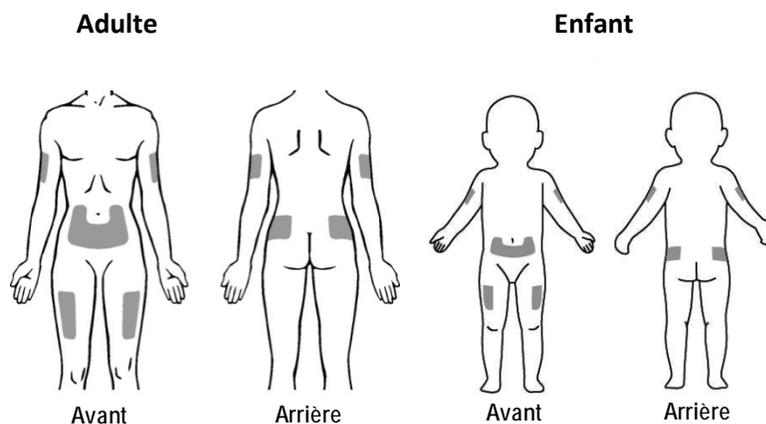


Figure D

2. Nettoyez le point d'injection à l'aide d'un tampon alcoolisé. Faites des mouvements circulaires et procédez de l'intérieur vers l'extérieur en spirale. Laissez sécher la zone.

ÉTAPE 4 : Procéder à l'injection de KINERET^{MD}

1. Tenez la seringue de la main que vous utiliserez pour vous administrer l'injection ou pour l'administrer à votre enfant. Ne laissez pas l'aiguille entrer en contact avec quoi que ce soit. Utilisez l'autre main pour pincer la peau et former un pli cutané entre votre pouce et votre index à l'endroit préparé pour recevoir l'injection.

2. Tenez la seringue comme s'il s'agissait d'un crayon et enfoncez l'aiguille dans la peau, soit à angle droit (90°), soit légèrement oblique (45°). **Voir Figure E.**

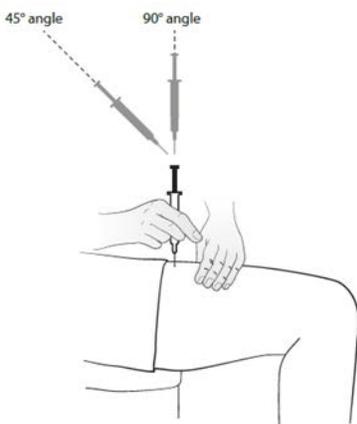


Figure E

3. Une fois l'aiguille enfoncée dans la peau, poussez lentement le piston jusqu'au bout pour injecter KINERET^{MD}. Voir **Figure F**.

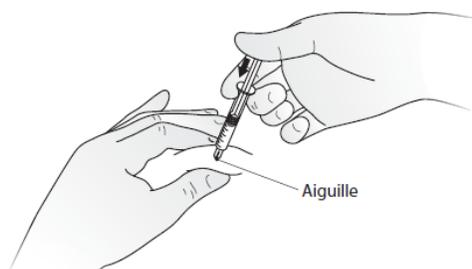


Figure F

4. Une fois le liquide injecté, retirez l'aiguille et relâchez la peau.
5. Placez une gaze ou un tissu sur le point d'injection et appuyez pendant plusieurs secondes.
6. Mettez la seringue au rebut selon les instructions que vous avez reçues (voir la section **Mise au rebut**). Remarque : Chaque seringue est à usage unique. Ne réutilisez pas les seringues car cela risquerait de provoquer une infection.

Une réaction locale se produit parfois au niveau du point d'injection. Contactez votre médecin si vous remarquez une masse, un gonflement, des rougeurs, des ecchymoses ou des démangeaisons qui ne disparaissent pas.

Mise au rebut

Mettez les seringues, aiguilles et fournitures au rebut comme vous l'a indiqué votre médecin ou en suivant ces étapes simples :

1. Placez les aiguilles, capuchons d'aiguilles et seringues utilisés dans un contenant en plastique rigide ou en métal muni d'un couvercle en plastique. N'essayez pas de démonter la seringue ni de remettre le capuchon de l'aiguille. N'utilisez pas de contenant en verre ou en plastique transparent, ni de contenant destiné à être recyclé ou retourné à un magasin. Gardez toujours ce contenant hors de la portée des enfants et indiquez correctement son contenu sur une étiquette.
 - a. Si vous utilisez un contenant en métal (tel qu'une boîte à café avec un couvercle en plastique), découpez un petit trou dans le couvercle et fixez ce dernier au contenant à l'aide de ruban adhésif.
 - b. Si vous utilisez un contenant en plastique rigide muni d'un couvercle à visser, vissez toujours solidement le couvercle après chaque utilisation.
2. Jetez la gaze ou le tissu humide en même temps que votre seringue et nettoyez la surface de la table avec un tampon alcoolisé propre.
3. Quand le contenant est plein, posez du ruban adhésif autour du couvercle et débarrassez-vous-en selon les instructions de votre médecin ou de votre prestataire de soin de santé.
4. Demandez à votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien s'il existe d'autres solutions pour mettre au rebut vos fournitures médicales. Des lois provinciales et locales particulières peuvent exister et ils pourront vous en parler.

Remarques importantes

Si votre médecin vous autorise à vous auto-injecter KINERET^{MD} à votre domicile, veuillez noter ce qui suit :

1. Suivez toujours les instructions de votre médecin concernant la posologie et le mode d'administration de KINERET^{MD}. Ne changez ni la dose ni le mode d'administration de KINERET^{MD} sans consulter votre médecin.
2. Vous ne devez peut-être pas utiliser toute la solution de médicament présente dans la seringue préremplie. Votre médecin ou votre infirmière vous montrera comment obtenir la bonne dose de KINERET^{MD} pour vous ou votre enfant.
3. Votre médecin vous dira ce qu'il faut faire si vous oubliez une dose de KINERET^{MD}.
4. Si de la fièvre ou des symptômes d'infection apparaissent, contactez votre médecin.
5. Consultez votre médecin si vous remarquez quoi que ce soit d'inhabituel concernant votre état de santé après l'injection de KINERET^{MD}.
6. Pour de plus d'informations sur l'injection de KINERET^{MD}, veuillez contacter votre médecin ou votre infirmière.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de KINERET^{MD}, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre une dose et n'y pensez que quelques heures plus tard, administrez-vous une dose dès que possible et contactez votre médecin ou votre infirmière. Ne vous administrez pas une double dose le lendemain.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à KINERET^{MD}?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez KINERET^{MD}. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

KINERET^{MD} est généralement bien toléré. Les effets secondaires les plus fréquents sont :

- Réactions au point d'injection de KINERET^{MD}. Ces réactions incluent rougeur, gonflement, ecchymoses ou démangeaisons et/ou sensation de brûlure. La plupart des réactions au point d'injection sont bénignes et durent entre 2 et 4 semaines. En cas de problèmes au niveau des points d'injection, appelez votre prestataire de soins de santé.
- Parmi les autres effets secondaires fréquents ayant été observés durant les essais cliniques, on a observé une aggravation des symptômes de l'arthrite (chez les patients souffrant déjà de PR), une infection des voies respiratoires supérieures, des céphalées, des nausées et vomissements, une diarrhée, une infection des sinus, des symptômes pseudo-grippaux, des maux de gorge, le nez qui coule, de la fièvre, des douleurs articulaires et des maux d'estomac.

KINERET^{MD} peut provoquer une thrombocytopénie (faible taux de plaquettes sanguines).

KINERET^{MD} peut provoquer une augmentation du taux de cholestérol total.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
COURANT			
Infections graves - fièvre, sueurs et frissons, faiblesse grave ou lassitude, essoufflement, toux, ampoules rouges ou gonflées sur la peau, diarrhée ou maux d'estomac		X	X
RARE, mais fréquence exacte inconnue			
Réactions allergiques graves - enflure du visage, des lèvres de la bouche ou de la langue, de la difficulté à respirer, une respiration sifflante, une éruption cutanée grave, rougeur, enflure ou démangeaison de la peau en dehors de la zone d'injection, des étourdissements ou un évanouissement, un rythme cardiaque rapide ou un battement fort dans la poitrine, et des sueurs		X	X
INCONNU			
Dépôt amyloïde au point d'injection - formation d'une bosse sous la peau		X	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ;

ou

- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

KINERET^{MD} doit être conservé au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). KINERET^{MD} peut rester à température ambiante pendant un maximum de 12 heures. Si vous pensez que KINERET^{MD} a été congelé ou laissé en plein soleil, contactez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien avant de l'utiliser. Lorsque vous voyagez, conservez KINERET^{MD} dans un endroit frais, à l'abri du soleil, et évitez les changements extrêmes de température. Remplacez le médicament dans des conditions de réfrigération dès que possible.

Comme pour tous les médicaments, KINERET^{MD} doit être conservé hors de la vue et de la portée des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de KINERET^{MD} :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site du promoteur www.sobi.ca , ou peut être obtenu en téléphonant au 1-866-204-3546.

Fabriqué par:

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

Importé et distribué par:

C.R.I.
3455 North Service Road, Unit #400
Burlington, ON L7N 3G2, Canada

Le présent dépliant a été rédigé par Swedish Orphan Biovitrum AB (publ), Stockholm, Suède

Dernière révision : 24 avril 2024