

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Kineret 100 mg/0,67 ml-oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke geïnduceerde voorgevulde spuit bevat 100 mg anakinra* in 0,67 ml (150 mg/ml).

*Humaan interleukine-1-receptorantagonist (r-metHuIL-1ra) geproduceerd in *Escherichia coli* cellen door middel van recombinant-DNA-technologie.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectievloeistof).

Heldere, kleurloze tot witachtige oplossing voor injectie die enkele product-gerelateerde doorzichtige tot witte amorfe deeltjes kan bevatten.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Reumatoïde artritis (RA)

Kineret is in combinatie met methotrexaat geïndiceerd voor de behandeling van de klachten en verschijnselen van RA bij volwassenen die onvoldoende reageren op alleen methotrexaat.

COVID-19

Kineret is geïndiceerd voor de behandeling van coronavirusziekte 2019 (COVID-19) bij volwassen patiënten met pneumonie die aanvullende zuurstof (zuurstoftoediening met lage of hoge flow) nodig hebben en risico lopen op progressie tot ernstig respiratoir falen, bepaald aan de hand van een plasmaconcentratie van plasminogeenactivatorreceptor van het type oplosbare urokinase (*soluble urokinase plasminogen activator receptor*, suPAR) van ≥ 6 ng/ml (zie rubriek 4.2, 4.4 en 5.1).

Periodiekekoortssyndromen

Kineret is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen, adolescenten, kinderen in de leeftijd van 8 maanden en ouder met een lichaamsgewicht van 10 kg of meer, voor de behandeling van de volgende auto-inflammatoire periodiekekoortssyndromen:

Cryopyrine-geassocieerde periodieke koortsspectrum (Cryoperin-Associated Periodic Syndromes = CAPS)

Kineret is geïndiceerd voor de behandeling van CAPS, waaronder:

- Neonataal begonnen inflammatoire multisysteemaandoening (Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease = NOMID) / chronisch infantiel neurologisch cutaan articulaire syndroom (Chronic Infantile Neurological, Cutaneous, Articular Syndrome = CINCA)
- Muckle-Wells-syndroom (MWS)
- Familiair koud auto-inflammatoir syndroom (Familial Cold Autoinflammatory Syndrome = FCAS)

Familiaire Middellandse Zeekoorts (FMF)

Kineret is geïndiceerd voor de behandeling van familiale Middellandse Zeekoorts (*Familial Mediterranean Fever* = FMF). Kineret dient, indien gepast, in combinatie met colchicine te worden gegeven.

Ziekte van Still

Kineret is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen, adolescenten, kinderen in de leeftijd van 8 maanden en ouder met een lichaamsgewicht van 10 kg of meer, voor de behandeling van de ziekte van Still, waaronder systemische juveniele idiopathische artritis (SJIA) en ‘adult-onset Still’s disease’ (AOSD), met actieve systemische kenmerken van matige tot hoge ziekteactiviteit, of bij patiënten met voortdurende ziekteactiviteit na behandeling met niet-steroïdale ontstekingsremmers (NSAID’s) of glucocorticoiden.

Kineret kan als monotherapie worden gegeven of in combinatie met andere anti-inflammatoire geneesmiddelen en DMARD’s (*disease-modifying antirheumatic drugs*).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Een behandeling met Kineret dient te worden gestart door en plaats te vinden onder toezicht van specialisten die ervaren zijn in het stellen van de diagnose en het behandelen van respectievelijk RA, COVID-19, CAPS, FMF en de ziekte van Still.

suPAR-test

Indien gespecificeerd bij de indicatie, moet de selectie van patiënten voor behandeling met Kineret op basis van een suPAR-waarde ≥ 6 ng/ml plaatsvinden met behulp van meting met een gevalideerde test (zie rubriek 4.1, 4.4 en 5.1).

Dosering

RA: volwassenen

De aanbevolen dosis Kineret bedraagt 100 mg, eenmaal per dag toegediend door middel van een subcutane injectie. De dosis dient dagelijks rond hetzelfde tijdstip te worden gegeven.

COVID-19: volwassenen

De aanbevolen dosis Kineret bedraagt 100 mg, eenmaal per dag toegediend door middel van een subcutane injectie gedurende 10 dagen.

CAPS: volwassenen, adolescenten en kinderen in de leeftijd van 8 maanden en ouder met een lichaamsgewicht van 10 kg of meer

Beginndosis

De aanbevolen beginndosis voor alle CAPS-subtypen is 1-2 mg/kg/dag via subcutane injectie. De therapeutische respons wordt primair gereflecteerd door de reductie van de klinische symptomen zoals koorts, huiduitslag, gewrichtspijn en hoofdpijn maar ook van inflammatoire serummarkers (CRP/SAA-niveaus) of van het optreden van opvlammingen.

Onderhoudsdosis bij lichte vorm van CAPS (FCAS, licht MWS)

Patiënten zijn gewoonlijk goed onder controle door de aanbevolen beginndosis te handhaven (1-2 mg/kg/dag).

Onderhoudsdosis bij ernstig CAPS (MWS en NOMID/CINCA)

Op basis van de therapeutische respons kunnen binnen 1-2 maanden hogere doses noodzakelijk zijn. De gebruikelijke onderhoudsdosis bij ernstig CAPS is 3-4 mg/kg/dag, deze kan worden bijgesteld tot een maximum van 8 mg/kg/dag.

Naast de evaluatie van klinische verschijnselen en inflammatoire markers bij ernstig CAPS, worden beoordelingen van de ontsteking van het CZS, met inbegrip van het binnenoor (MRI of CT, lumbale punctie en audiologie) en ogen (oftalmologische beoordelingen) na de eerste 3 maanden behandeling, en daarna om de 6 maanden aanbevolen, totdat er effectieve behandelingsdoses zijn vastgesteld. Wanneer patiënten klinisch goed gereguleerd zijn, kunnen de controle van het CZS en de oogheelkundige controle jaarlijks worden uitgevoerd.

FMF

De aanbevolen dosering voor patiënten van 50 kg of meer is 100 mg/dag via subcutane injectie. Voor patiënten die minder dan 50 kg wegen, dient de dosis op basis van lichaamsgewicht te worden bepaald, met een aanbevolen dosis van 1-2 mg/kg/dag.

Ziekte van Still

De aanbevolen dosering voor patiënten van 50 kg of meer is 100 mg/dag via subcutane injectie. Voor patiënten die minder dan 50 kg wegen, dient de dosis op basis van lichaamsgewicht te worden bepaald, met een begindosis van 1-2 mg/kg/dag.

De respons op de behandeling dient na 1 maand te worden geëvalueerd: in geval van persistente systemische manifestaties mag de dosis bij kinderen worden aangepast of dient voortzetting van de behandeling met Kineret opnieuw te worden overwogen door de behandelend arts.

Oudere patiënten (≥ 65 jaar)

RA en COVID-19: er is geen dosisaanpassing vereist. Dosering en toediening zijn dezelfde als voor volwassenen van 18 tot 64 jaar.

CAPS: de gegevens over oudere patiënten zijn beperkt. Naar verwachting zijn er geen dosisaanpassingen nodig.

Ziekte van Still: de gegevens over oudere patiënten zijn beperkt. Naar verwachting zijn er geen dosisaanpassingen nodig.

Pediatrische patiënten (< 18 jaar)

Er zijn geen gegevens beschikbaar over kinderen jonger dan 8 maanden.

RA: de werkzaamheid van Kineret bij kinderen met RA (JIA) in de leeftijd van 0 tot 18 jaar is niet vastgesteld.

COVID-19: de werkzaamheid van Kineret bij kinderen met COVID-19 in de leeftijd van 0 tot 18 jaar is niet vastgesteld.

CAPS: dosering en toediening bij kinderen en peuters van 8 maanden en ouder met een lichaamsgewicht van 10 kg of meer zijn net als voor volwassen CAPS-patiënten gebaseerd op het lichaamsgewicht.

FMF: Voor kinderen die minder dan 50 kg wegen, wordt de dosis bepaald op basis van lichaamsgewicht, met een aanbevolen dosis van 1-2 mg/kg/dag; patiënten die 50 kg of meer wegen, krijgen een dosis van 100 mg/dag. Bij kinderen met onvoldoende respons kan de dosis stapsgewijs worden verhoogd tot maximaal 4 mg/kg/dag.

Er zijn beperkte gegevens over de werkzaamheid van Kineret bij kinderen jonger dan 2 jaar met FMF.

Ziekte van Still: bij kinderen die minder dan 50 kg wegen, wordt de dosis bepaald op basis van lichaamsgewicht, met een begindosis van 1-2 mg/kg/dag; patiënten van 50 kg of meer krijgen een dosis van 100 mg/dag. Bij kinderen met onvoldoende respons kan de dosis stapsgewijs worden verhoogd tot maximaal 4 mg/kg/dag.

Leverfunctiestoornissen

Er is geen dosisaanpassing vereist voor patiënten met matig-ernstige leverfunctiestoornissen (Child-Pugh-klasse B). Kineret moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen.

Nierfunctiestoornissen

Er is geen dosisaanpassing vereist voor patiënten met een lichte nierfunctiestoornis (CLCr 60 tot 89 ml/min). Kineret dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een matig ernstige nierfunctiestoornis (CLCr 30 tot 59 ml/min). Bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (CLCr < 30 ml/min) of nierziekte in het laatste stadium (ESRD, *End Stage Renal Disease*), met dialyse, dient toediening van de voorgeschreven dosis Kineret om de dag te worden overwogen.

Wijze van toediening

Kineret wordt toegediend door middel van een subcutane injectie.

Kineret wordt gebruiksklaar afgeleverd in een geïsoleerde voorgevulde spuit. De geïsoleerde voorgevulde spuit maakt doses mogelijk van 20 tot 100 mg. Omdat de minimumdosis 20 mg is, is de spuit niet geschikt voor pediatrische patiënten met een lichaamsgewicht onder de 10 kg. De voorgevulde spuit mag niet worden geschud. De gebruiksaanwijzing en andere instructies worden vermeld in rubriek 6.6.

Het wordt aanbevolen de injectieplaats af te wisselen om ongemak op de plaats van injectie te voorkomen. Koelen van de injectieplaats, verwarming van de injectievloeistof tot kamertemperatuur, gebruik van cold packs (voor en na de injectie) en het gebruik van topische glucocorticoïden en antihistaminica na de injectie kunnen de klachten en verschijnselen van injectieplaatsreacties verlichten.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor eiwitten geproduceerd met behulp van *E. coli*.

Er mag geen Kineret-behandeling worden begonnen bij patiënten met neutropenie (ANC < 1,5 x 10⁹/l) (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Allergische reacties

Allergische reacties, zoals anafylactische reacties en angio-oedeem, zijn soms gerapporteerd. In de meerderheid van de gevallen betrof het maculopapuleuze of urticariële huiduitslag.

Indien een ernstige allergische reactie optreedt, moet de toediening van Kineret stopgezet worden en dient een adequate behandeling te worden gestart.

Hepatische voorvallen

In klinische studies zijn voorbijgaande verhogingen van leverenzymen waargenomen. Deze verhogingen zijn niet in verband gebracht met klachten en verschijnselen van hepatocellulaire schade, met uitzondering van een patiënt met SJIA die ernstige hepatitis ontwikkelde in samenhang met een cytomegalovirusinfectie.

Tijdens het gebruik nadat het middel op de markt was gebracht, zijn er hepatische voorvallen gemeld die de leverfunctie niet aantastten. De meeste patiënten werden behandeld voor de ziekte van Still of hadden predisponerende factoren, bijvoorbeeld een voorgeschiedenis van verhoogde transaminasespiegels. Daarnaast zijn er gevallen van niet-infectieuze hepatitis, waaronder incidentele voorvallen van acuut leverfalen, gemeld bij patiënten met de ziekte van Still tijdens de behandeling met Kineret.

Hepatische voorvallen bij patiënten met de ziekte van Still treden voornamelijk op gedurende de eerste maand van de behandeling met Kineret. Het moet worden overwogen de leverenzymen routinematig te testen gedurende de eerste maand, in het bijzonder indien de patiënt predisponerende factoren heeft of symptomen ontwikkelt die op een leverfunctiestoornis wijzen.

De werkzaamheid en veiligheid van Kineret bij patiënten met ASAT/ALAT $\geq 1,5$ x hoogste niveau van normaal zijn niet geëvalueerd.

Ernstige infecties

Kineret is bij RA-patiënten in verband gebracht met een verhoogde incidentie van ernstige infecties (1,8%) in vergelijking met placebo (0,7%). Bij een klein aantal patiënten met astma was de incidentie van ernstige infecties groter bij patiënten behandeld met Kineret (4,5%) in vergelijking met patiënten die placebo toegediend kregen (0%). Deze infecties hielden hoofdzakelijk verband met de luchtwegen.

De veiligheid en werkzaamheid van Kineret-behandelingen bij patiënten met chronische en ernstige infecties zijn niet geëvalueerd.

Er mag geen Kineret-behandeling worden begonnen bij patiënten met actieve infecties. De Kineret-behandeling moet bij RA-patiënten worden stopgezet als er zich een ernstige infectie ontwikkelt. Bij met Kineret behandelde patiënten met CAPS of FMF bestaat het risico van opvlammingen van de aandoening wanneer de behandeling met Kineret wordt stopgezet. Met zorgvuldige monitoring kan de behandeling met Kineret ook tijdens een ernstige infectie worden voortgezet. Een behandeling met Kineret voor COVID-19 kan worden voortgezet ondanks (secundaire) infecties.

Artsen dienen voorzichtigheid te betrachten bij het toedienen van Kineret aan patiënten met een voorgeschiedenis van recidiverende infecties of met onderliggende aandoeningen waardoor ze gevoelig zijn voor infecties.

De veiligheid van Kineret bij personen met latente tuberculose is onbekend. Er is tuberculose gemeld bij patiënten die verscheidene biologische anti-inflammatoire behandelingen ontvingen. Voordat met Kineret wordt begonnen, moeten de patiënten worden onderzocht op latente tuberculose. Ook de beschikbare medische richtlijnen moeten in aanmerking worden genomen.

Andere antireumatische therapieën zijn in verband gebracht met reactivering van hepatitis B. Daarom moet in overeenstemming met de gepubliceerde richtlijnen ook worden onderzocht op virale hepatitis, voordat met de therapie met Kineret begonnen wordt.

Nierfunctiestoornissen

Kineret wordt geëlimineerd via glomerulaire filtratie en het daaropvolgende tubulaire metabolisme. Daardoor daalt de plasmaklaring van Kineret bij een afnemende nierfunctie.

Er is geen dosisaanpassing vereist voor patiënten met een lichte nierfunctiestoornis (CLcr 60 tot 89 ml/min). Kineret dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een matig ernstige nierfunctiestoornis (CLcr 30 tot 59 ml/min). Bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (CLcr < 30 ml/min) of nierziekte in het laatste stadium (ESRD, *End Stage Renal Disease*), met dialyse, dient toediening van de voorgeschreven dosis Kineret om de dag te worden overwogen.

Neutropenie

Kineret werd in placebogecontroleerde studies bij RA vaak geassocieerd met neutropenie (ANC < $1,5 \times 10^9/l$) en bij patiënten met COVID-19, CAPS en de ziekte van Still werden er gevallen van neutropenie waargenomen. Voor meer informatie over neutropenie, zie rubriek 4.3 en 4.8.

Een behandeling met Kineret dient niet te worden gestart bij patiënten met een neutropenie (ANC < $1,5 \times 10^9/l$). Er wordt aanbevolen het aantal neutrofielen te bepalen alvorens de behandeling met Kineret te starten alsook tijdens de behandeling met Kineret, maandelijks gedurende de eerste 6 maanden van de behandeling en daarna driemaandelijks. Bij patiënten die neutropenisch

worden ($ANC < 1,5 \times 10^9/l$), dient de ANC nauwgezet te worden gevolgd en dient de behandeling met Kineret te worden gestaakt. De veiligheid en werkzaamheid van Kineret bij patiënten met neutropenie zijn niet geëvalueerd.

Pulmonale voorvallen

Tijdens postmarketinggebruik zijn er voornamelijk bij met IL-6- en IL-1-remmers, waaronder Kineret, behandelde pediatrische patiënten met de ziekte van Still voorvallen van interstitiële longaandoening, pulmonale alveolaire proteïnose en pulmonale hypertensie gemeld. Patiënten met trisomie-21 blijken oververtegenwoordigd te zijn. Tijdens door het bedrijf gesponsorde klinische studies bij de ziekte van Still werden dergelijke voorvallen niet gemeld. In een niet-interventionele veiligheidsstudie op lange termijn met 306 pediatrische patiënten met de ziekte van Still kreeg één patiënt een ernstig pulmonaal voorval, een niet-gespecificeerde interstitiële longaandoening. In de studie waren geen patiënten met pulmonale alveolaire proteïnose of pulmonale hypertensie. Er is geen oorzakelijk verband tussen Kineret en pulmonale voorvallen vastgesteld.

Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)

Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) is zelden gemeld bij patiënten die met Kineret werden behandeld, voornamelijk bij patiënten met systemische juveniele idiopathische artritis (SJIA). Patiënten met DRESS moeten mogelijk in een ziekenhuis worden opgenomen, omdat deze aandoening fataal kan zijn. Als er tekenen en symptomen van DRESS optreden en er geen alternatieve etiologie kan worden vastgesteld, moet de behandeling met Kineret worden stopgezet en moet een andere behandeling worden overwogen.

Immunosuppressie

De impact van behandeling met Kineret op een reeds bestaande maligniteit is niet onderzocht. Daarom wordt het gebruik van Kineret bij patiënten met een reeds bestaande maligniteit niet aanbevolen.

Maligniteiten

RA-patiënten kunnen een groter risico (gemiddeld 2-3 maal) hebben op ontwikkeling van lymfoom. Hoewel bij patiënten in klinische studies behandeld met Kineret de incidentie van lymfoom hoger was dan het verwachte percentage in de algemene bevolking, is dit percentage consistent met algemeen gerapporteerde cijfers voor RA-patiënten.

In klinische studies was het bruto-incidentiecijfer van maligniteit gelijk bij de patiënten behandeld met Kineret en bij patiënten die een placebo kregen toegediend en verschilde het niet van dat bij de algemene bevolking. Bovendien was de algehele incidentie van maligniteiten bij patiënten die gedurende 3 jaar aan Kineret werden blootgesteld niet toegenomen.

Vaccinaties

In een placebo-gecontroleerde klinische studie ($n = 126$) werd geen verschil aangetoond in anti-tetanusantilichaamrespons tussen de met Kineret en met placebo behandelde groepen wanneer een tetanus-/difterietoxoïde vaccin werd toegediend gelijktijdig met Kineret. Er zijn geen gegevens beschikbaar betreffende de effecten van vaccinatie met andere geïnactiveerde antigenen, of COVID-19-vaccins, bij patiënten die Kineret kregen.

Er zijn geen gegevens beschikbaar betreffende de effecten veroorzaakt door levende vaccins of de effecten op de secundaire transmissie van infectie door levende vaccins bij patiënten die Kineret kregen. Daarom dienen levende vaccins niet gelijktijdig met Kineret te worden gegeven.

Oudere patiënten (≥ 65 jaar)

Tijdens klinische studies zijn in totaal 752 RA-patiënten van 65 jaar en ouder, inclusief 163 patiënten van 75 jaar en ouder, en 173 COVID-19-patiënten ≥ 65 jaar onderzocht. Er zijn tussen deze patiënten en jongere patiënten geen algemene verschillen in veiligheid of werkzaamheid waargenomen. Er is beperkte ervaring met de behandeling van oudere patiënten met CAPS, FMF en de ziekte van Still. Aangezien de incidentie van infecties bij oudere patiënten over het algemeen hoger is, is voorzichtigheid geboden bij de behandeling van oudere patiënten.

Gelijktijdige behandeling met Kineret en TNF- α -antagonisten

Gelijktijdige toediening van Kineret en etanercept bij RA-patiënten is in verband gebracht met een verhoogd risico op ernstige infecties en neutropenie in vergelijking met toediening van etanercept alleen. Van deze behandelingscombinatie is geen groter klinisch voordeel aangetoond.

Gelijktijdige toediening van Kineret en etanercept of andere TNF- α -antagonisten wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

COVID-19-patiënten

Het effect van een behandeling met Kineret is niet vastgesteld bij COVID-19-patiënten met suPAR < 6 ng/ml.

Een behandeling met Kineret mag niet worden ingesteld bij patiënten die niet-invasieve of invasieve kunstmatige beademing of extracorporale membraanoxygenatie (ECMO) nodig hebben, omdat de werkzaamheid niet is vastgesteld bij deze patiëntenpopulaties.

Natriumgehalte

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis van 100 mg, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interacties tussen Kineret en andere geneesmiddelen werden niet bestudeerd in formele studies. In klinische studies werden geen interacties tussen Kineret en andere geneesmiddelen (waaronder niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen, glucocorticoiden en DMARD's) waargenomen.

Gelijktijdige behandeling met Kineret en TNF- α -antagonisten

In een klinische studie met RA-patiënten die ook methotrexaat ontvingen werd bij patiënten die gelijktijdig met Kineret en etanercept werden behandeld een groter percentage ernstige infecties (7%) en neutropenie waargenomen dan bij patiënten behandeld met etanercept alleen. Dit percentage is ook hoger dan waargenomen in eerdere studies waar Kineret alleen werd gebruikt. Er is geen groter klinisch voordeel aangetoond van een gelijktijdige behandeling met Kineret en etanercept.

Gelijktijdige toediening van Kineret en etanercept of andere TNF- α -antagonisten wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Cytochroom P450-substraten

De vorming van CYP450-enzymen wordt onderdrukt door de toegenomen cytokineniveaus (bijv. IL-1) tijdens een chronische ontsteking. Daarom kan van een IL-1-receptorantagonist, zoals anakinra, worden verwacht dat de vorming van CYP450-enzymen tijdens de behandeling zal kunnen worden genormaliseerd. Dit zou klinisch relevant zijn voor CYP450-substraten met een smalle therapeutische breedte (bijv. warfarine en fenytoïne). Bij het begin en het einde van de Kineret-behandeling van patiënten die deze typen geneesmiddelen gebruiken, kan het relevant zijn therapeutische controle van het effect of de concentratie van deze producten in overweging te nemen en moet de individuele dosis van het geneesmiddel mogelijk worden aangepast.

Voor informatie betreffende vaccinaties, zie rubriek 4.4.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is slechts een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van anakinra bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van anakinra te vermijden tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

Borstvoeding

Het is niet bekend of anakinra/metaboliëten in de moedermelk worden uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens behandeling met Kineret.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Niet van toepassing.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In placebo-gecontroleerde studies bij RA-patiënten waren de meest frequent beschreven bijwerkingen van Kineret reacties op de injectieplaats (IR's), die bij de meerderheid van de patiënten licht tot matig waren. Bij RA-patiënten behandeld met Kineret was een reactie op de injectieplaats de meest voorkomende reden voor terugtrekking uit de studies. In RA-studies was de incidentie van ernstige bijwerkingen bij de aanbevolen dosis Kineret (100 mg/dag) vergelijkbaar met placebo (7,1% in vergelijking met 6,5% in de placebogroep). De incidentie van ernstige infecties was hoger bij patiënten behandeld met Kineret in vergelijking met patiënten die een placebo kregen toegediend (1,8% versus 0,7%). Een afname van het aantal neutrofielen trad vaker op bij patiënten behandeld met Kineret in vergelijking met patiënten die een placebo kregen toegediend.

De gegevens over bijwerkingen bij COVID-19 zijn gebaseerd op een gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie met 405 patiënten met pneumonie als gevolg van COVID-19 die met Kineret werden behandeld (SAVE-MORE-studie). De incidentie van ernstige bijwerkingen in de groep behandeld met anakinra was vergelijkbaar met die in de placebogroep. Neutropenie, verhoogde leverfunctietestwaarden, huiduitslag en injectieplaatsreacties werden vaker gemeld bij patiënten die Kineret kregen dan bij patiënten die placebo kregen. Het algemene veiligheidsprofiel bij patiënten met COVID-19 die met Kineret werden behandeld, is vergelijkbaar met dat bij patiënten met RA die met Kineret werden behandeld.

De gegevens over bijwerkingen bij CAPS-patiënten zijn gebaseerd op een open-labelstudie van 43 patiënten met NOMID/CINCA die tot 5 jaar behandeld werden met Kineret, met een totale blootstelling aan Kineret van 159,8 patiëntjaren. Tijdens de 5 jaar durende studie meldden 14 patiënten (32,6%) 24 ernstige voorvallen. Elf ernstige voorvallen bij 4 (9,3%) patiënten werden in verband gebracht met Kineret. Er werd geen patiënt teruggetrokken uit de Kineret-behandeling vanwege bijwerkingen.

Gegevens van bijwerkingen bij patiënten met de ziekte van Still zijn gebaseerd op een deels open-label en deels geblindeerd, placebogecontroleerd onderzoek met 15 SJIA-patiënten die gedurende maximaal 1,5 jaar werden behandeld en een gerandomiseerd dubbelblind placebogecontroleerd onderzoek met 12 volwassen en pediatrie patiënten met de ziekte van Still die gedurende 12 weken werden behandeld (6 met Kineret en 6 met placebo) en daarna nog 4 weken werden gevolgd. Daarnaast leveren een niet-interventionele veiligheidsstudie op lange termijn met 306 pediatrie patiënten met de ziekte van Still, postmarketingmeldingen van bijwerkingen en gepubliceerde onderzoeken ondersteunende gegevens.

Gegevens van bijwerkingen bij patiënten met FMF zijn gebaseerd op postmarketingmeldingen van bijwerkingen en gepubliceerde onderzoeken.

Er zijn geen aanwijzingen uit deze onderzoeken of uit postmarketingmeldingen van bijwerkingen dat het totale veiligheidsprofiel bij patiënten met CAPS, FMF of de ziekte van Still anders is dan dat bij patiënten met RA, met uitzondering van de postmarketingwaarneming van een hogere frequentie van gemelde hepatische voorvallen bij patiënten met de ziekte van Still. De tabel met bijwerkingen hieronder heeft daarom betrekking op behandeling van RA, CAPS, FMF en de ziekte van Still met Kineret. Tijdens langdurige behandeling van RA, CAPS en de ziekte van Still blijft het veiligheidsprofiel in de loop van de tijd ongewijzigd.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen zijn gerangschikt volgens de systeem/orgaanklassen van de MedDRA-gegevensbank en hun frequentie. De frequentie van mogelijke bijwerkingen wordt als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Systeem/orgaanklassen volgens gegevensbank MedDRA	Frequentie	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Ernstige infecties
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Neutropenie Trombocytopenie
Immuunsysteemaandoeningen	Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Allergische reacties, zoals anafylactische reacties, angio-oedeem, urticaria en pruritus
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak ($\geq 1/10$)	Hoofdpijn
Lever- en galaandoeningen	Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)	Leverenzym verhoogd Niet-infectieuze hepatitis
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak ($\geq 1/10$)	Injectieplaatsreactie
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Huiduitslag
Onderzoeken	Zeer vaak ($\geq 1/10$)	Toegenomen cholesterol in het bloed

Ernstige infecties

De incidentie van ernstige infecties in RA-studies met de aanbevolen dosis (100 mg/dag) was 1,8% bij patiënten behandeld met Kineret en 0,7% bij patiënten die een placebo kregen toegediend. Bij waarnemingen gedurende maximaal 3 jaar bleef het percentage ernstige infecties in de loop van de tijd stabiel. De waargenomen infecties waren hoofdzakelijk van bacteriële oorsprong, zoals cellulitis, pneumonie en infecties in bot en gewrichten. De meeste patiënten zetten na het verdwijnen van de infectie het gebruik van het geneesmiddel voor onderzoek voort.

In de klinische studie naar COVID-19 kwamen secundaire ernstige infecties vaak voor, hoewel ze minder vaak werden waargenomen bij patiënten behandeld met Kineret dan bij patiënten behandeld met placebo.

In een studie met 43 CAPS-patiënten die tot vijf jaar werden gevolgd was de frequentie van ernstige infecties 0,1/jaar, het meest algemeen waren pneumonie en gastro-enteritis. Kineret werd bij een patiënt tijdelijk gestopt, alle andere patiënten zetten de Kineret-behandeling gedurende de infecties voort.

In een studie met 15 SJIA-patiënten die gedurende maximaal 1,5 jaar gevolgd werden, ontwikkelde een patiënt ernstige hepatitis in samenhang met een cytomegalovirusinfectie. In een studie met 11 patiënten met de ziekte van Still (SJIA en AOSD) die waren gerandomiseerd naar Kineret (6 patiënten) of placebo (5 patiënten) en werden gevolgd gedurende 16 weken, werden geen ernstige infecties gemeld. In een niet-interventionele studie op lange termijn van Kineret met 306 pediatrie patiënten met de ziekte van Still, die tot meer dan 9 jaar werden gevolgd (gemiddelde duur van de behandelingskuur met Kineret was 17,0 (standaarddeviatie 21,1) maanden en de mediane duur was 8,9 maanden), werden bij 13 patiënten ernstige infecties gemeld. Er zijn geen aanwijzingen uit postmarketingmeldingen van bijwerkingen en van gepubliceerde studies dat de soorten en ernst van infecties bij patiënten met FMF anders zijn dan die bij patiënten met RA, CAPS of de ziekte van Still.

In klinische studies en tijdens postmarketinggebruik zijn zeldzame gevallen van opportunistische infecties waargenomen, waaronder schimmel-, mycobacteriële, bacteriële en virale pathogenen. Infecties zijn waargenomen in alle orgaansystemen en zijn gerapporteerd bij patiënten behandeld met Kineret alleen of in combinatie met immunosuppressiva.

Neutropenie

Tijdens placebogecontroleerde RA-studies met Kineret ging de behandeling gepaard met geringe dalingen van de gemiddelden van het totaal aantal leukocyten en het absolute aantal neutrofielen (ANC, absolute neutrophil count). Neutropenie ($ANC < 1,5 \times 10^9/l$) is gemeld bij 2,4% van de patiënten behandeld met Kineret in vergelijking met 0,4% van de patiënten die een placebo kregen toegediend. Niemand van deze patiënten had ernstige infecties die verband hielden met de neutropenie.

In de klinische studie naar COVID-19 werden voorvallen van neutropenie gemeld bij 3,0% van de patiënten behandeld met Kineret en 0,5% van de patiënten die placebo kregen. Alle gevallen van de bijwerking neutropenie waren licht of matig van ernst.

In een studie met 43 CAPS-patiënten die tot vijf jaar gevolgd werden, werd bij 2 patiënten neutropenie gemeld. Beide neutropenie-episodes verdwenen in de loop van de tijd bij voortgezette Kineret-behandeling.

In een studie met 15 SJIA-patiënten die gedurende maximaal 1,5 jaar gevolgd werden, werd een voorval van voorbijgaande neutropenie gemeld. In een studie met 11 patiënten met de ziekte van Still (SJIA en AOSD) die waren gerandomiseerd naar Kineret (6 patiënten) of placebo (5 patiënten) en werden gevolgd gedurende 16 weken, werd geen neutropenie gemeld. In een niet-interventionele studie op lange termijn met 306 pediatrie patiënten met de ziekte van Still, die tot meer dan 9 jaar werden gevolgd (gemiddelde duur van de behandelingskuur met Kineret was 17,0 (standaarddeviatie 21,1) maanden en de mediane duur was 8,9 maanden), werden 5 voorvallen van neutropenie gemeld, waaronder 1 voorval van febriële neutropenie.

Trombocytopenie

In klinische studies bij RA-patiënten werd trombocytopenie gemeld bij 1,9% van de behandelde patiënten, vergeleken met 0,3% bij de placebogroep. De trombocytopenieën waren licht, dat wil zeggen het aantal getelde bloedplaatjes was $>75 \times 10^9/l$. Lichte trombocytopenie werd ook waargenomen bij CAPS-patiënten.

Tijdens het postmarketing gebruik van Kineret werd trombocytopenie gemeld, met inbegrip van incidentele meldingen van gevallen die duiden op ernstige trombocytopenie (d.w.z. bloedplaatjestellingen $< 10 \times 10^9/l$).

Allergische reacties

Allergische reacties, zoals anafylactische reacties, angio-oedeem, urticaria, huiduitslag en pruritus, zijn soms gerapporteerd met Kineret. De meerderheid van deze reacties waren maculopapuleuze of urticariële huiduitslag.

In een studie met 43 CAPS-patiënten die maximaal 5 jaar werden gevolgd was geen allergisch voorval ernstig van aard en geen voorval vereiste de stopzetting van de Kineret-behandeling.

In een studie met 15 SJIA-patiënten die gedurende maximaal 1,5 jaar gevolgd werden, was er geen enkel allergisch voorval ernstig en was er geen voorval waardoor Kineret moest worden gestaakt. In een studie met 11 patiënten met de ziekte van Still (SJIA en AOSD) die waren gerandomiseerd naar Kineret (6 patiënten) of placebo (5 patiënten) en werden gevolgd gedurende 16 weken, werden geen allergische reacties gemeld.

In een studie met 12 FMF-patiënten die gedurende 4 maanden werden behandeld met Kineret in een gepubliceerd, gerandomiseerd en gecontroleerd onderzoek, werd geen enkel allergisch voorval gemeld als ernstig en was er geen voorval waardoor Kineret moest worden gestaakt.

In de klinische studie naar COVID-19 werd geen enkele allergische reactie beschouwd gerelateerd te zijn aan Kineret.

Immunogeniciteit

Tot 3% van de volwassen patiënten in klinische RA-studies had ten minste 1 positieve test op neutraliserende anti-anakinra-antilichamen. Het aantreffen van antilichamen was doorgaans van voorbijgaande aard en was niet geassocieerd met klinische bijwerkingen of met een verminderde werkzaamheid. Additioneel had 6% van 86 pediatrische patiënten met JIA, onder wie geen van de 15 patiënten met het SJIA-subtype, in een klinische studie ten minste 1 positieve test op neutraliserende anti-anakinra-antilichamen. In een klinische studie met 6 patiënten die waren gerandomiseerd naar een 12 weken durende behandeling met anakinra vanwege de ziekte van Still (SJIA en AOSD), ontwikkelden alle patiënten antilichamen tegen het geneesmiddel, maar werd geen van de patiënten seropositief getest op neutraliserende anti-anakinra-antilichamen.

De meerderheid van de CAPS-patiënten in Studie 03-AR-0298 ontwikkelde antilichamen tegen het geneesmiddel anakinra. Dit werd niet in verband gebracht met eventuele klinisch significante effecten op farmacokinetica, werkzaamheid of veiligheid.

Hepatische voorvallen

In klinische studies werden tijdelijke toenames van de leverenzymen waargenomen. Deze toenames werden niet in verband gebracht met klachten en verschijnselen van hepatocellulaire schade, met uitzondering van een patiënt met SJIA die ernstige hepatitis ontwikkelde in samenhang met een cytomegalovirusinfectie.

Tijdens het gebruik nadat het geneesmiddel op de markt was gebracht, werden er geïsoleerde meldingen ontvangen van gevallen die duiden op niet infectieuze hepatitis. Hepatische voorvallen tijdens het gebruik nadat het middel in de handel is gebracht, zijn vooral gemeld bij patiënten die werden behandeld voor de ziekte van Still en bij patiënten met predisponerende factoren, bijvoorbeeld een voorgeschiedenis van verhoogde transaminasespiegels voordat de behandeling met Kineret werd begonnen.

Reacties op de injectieplaats

IR's verschijnen gewoonlijk binnen 2 weken therapie en verdwijnen binnen 4-6 weken. Na de eerste maand van de behandeling kwamen reacties op de injectieplaats bij patiënten bij wie deze nog niet eerder waren opgetreden soms voor.

De bijwerking gerelateerd aan de behandeling met Kineret die bij RA-patiënten het meest frequent en consistent werd gemeld, is een reactie op de injectieplaats. De meerderheid (95%) van deze reacties was licht tot matig. Deze werden gekarakteriseerd door een of meer van de volgende kenmerken: erytheem, ecchymose, ontsteking en pijn. Bij een dosis van 100 mg/dag kreeg 71% van de RA-patiënten in vergelijking met 28% van de patiënten die een placebo kregen toegediend een reactie op de injectieplaats.

In een studie met 43 CAPS-patiënten die maximaal 5 jaar werden gevolgd, beëindigde geen enkele patiënt de behandeling met Kineret permanent of tijdelijk vanwege reacties op de injectieplaats (IR's).

In een studie met 15 SJIA-patiënten die gedurende maximaal 1,5 jaar gevolgd werden, waren reacties op de injectieplaats de vaakst voorkomende en consistent gemelde behandelingsgerelateerde bijwerkingen geassocieerd met behandeling met Kineret. Eén op de 15 patiënten stopte met de behandeling vanwege reacties op de injectieplaats. In een placebogecontroleerde studie met 11 patiënten met de ziekte van Still (SJIA en AOSD) die waren gerandomiseerd naar een 12 weken durende behandeling met Kineret (6 patiënten) of placebo (5 patiënten), traden in beide behandelgroepen reacties op de injectieplaats op, die alle licht van ernst waren. Geen enkele patiënt

stopte met de behandeling vanwege reacties op de injectieplaats. In een niet-interventionele veiligheidsstudie op lange termijn met 306 pediatrische patiënten met de ziekte van Still die tot meer dan 9 jaar werden gevolgd (gemiddelde duur van een behandelingskuur met Kineret was 17,0 (standaarddeviatie 21,1) maanden en de mediane duur was 8,9 maanden), hadden reacties op de injectieplaats met matige of ernstige intensiteit een incidentiecijfer van 1,6 per 100 patiëntjaren.

Bij patiënten met FMF waren de typen IR 's en hun frequenties ongeveer gelijk aan de typen en frequenties die bij RA en SJIA worden gezien. Stoppen met de behandeling vanwege IR 's is ook voorgekomen bij patiënten met FMF.

Bij patiënten met COVID-19 die behandeld werden met Kineret, werden met een lage frequentie injectieplaatsreacties gemeld.

Toename van het cholesterol in het bloed

In klinische studies van RA bij 775 patiënten die behandeld werden met dagelijkse doses Kineret van 30 mg, 75 mg, 150 mg, 1 mg/kg of 2 mg/kg, was er een toename van 2,4% tot 5,3% in de totale cholesterolspiegels 2 weken na het begin van de behandeling met Kineret, zonder dosis-responsrelatie. Een soortgelijk patroon werd na 24 weken Kineret-behandeling gezien. De placebobehandeling (n=213) leidde tot een afname van ongeveer 2,2% in de totale cholesterolspiegels op week 2 en 2,3% op week 24. Er zijn geen gegevens beschikbaar over LDL- of HDL-cholesterol.

Pediatrische patiënten

Kineret werd tot vijf jaar bestudeerd bij 36 patiënten met CAPS, 21 patiënten met SJIA en 71 patiënten met andere vormen van JIA, van 8 maanden tot < 18 jaar oud. Met uitzondering van infecties en verwante symptomen die vaker werden vermeld voor patiënten van < 2 jaar oud, was het veiligheidsprofiel in alle pediatrische leeftijdsgroepen vergelijkbaar. Daarnaast zijn 306 pediatrische patiënten met de ziekte van Still tot meer dan 9 jaar gevolgd in een niet-interventionele veiligheidsstudie op lange termijn. Het veiligheidsprofiel bij pediatrische patiënten was vergelijkbaar met dat van volwassen patiënten en er werden geen klinisch relevante nieuwe bijwerkingen waargenomen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er werd geen dosisbeperkende toxiciteit waargenomen bij klinische onderzoeken. In studies naar sepsis kregen 1015 patiënten gedurende een behandelperiode van 72 uur Kineret toegediend in doses tot 2 mg/kg/uur i.v. (~35 keer de aanbevolen dosis bij RA). Het bijwerkingenprofiel in deze studies vertoonde globaal gezien geen verschil met het bijwerkingenprofiel waargenomen in studies naar reumatoïde artritis.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Immunosuppressiva, interleukine-inhibitoren, ATC-code: L04AC03

Werkingsmechanisme

Anakinra neutraliseert de biologische activiteit van interleukine-1 α (IL-1 α) en interleukine-1 β (IL-1 β) door competitieve inhibitie van hun binding aan de interleukine-1-type-I-receptor (IL-1RI). Interleukine-1 (IL-1) is een cruciaal pro-inflammatoir cytokine dat vele cellulaire reacties medieert, inclusief die welke belangrijk zijn bij synoviale ontsteking.

Farmacodynamische effecten

IL-1 wordt gevonden in het plasma en het synoviaal vocht van patiënten met reumatoïde artritis en er werd een correlatie gerapporteerd tussen de concentraties van IL-1 in het plasma en de activiteit van de ziekte. Anakinra inhibeert de respons uitgelokt door IL-1 *in vitro*, inclusief de inductie van stikstofmonoxide en prostaglandine E₂ en/of de productie van collagenase door de synoviale cellen, fibroblasten en chondrocyten.

Bij patiënten met COVID-19 is de progressie van onderste-luchtweginfectie tot ernstig respiratoir falen afhankelijk van de vroege vrijgifte van IL-1 α uit epitheelcellen van de longen die met het virus zijn geïnfecteerd, wat op zijn beurt verdere productie van cytokine stimuleert, met inbegrip van IL-1 β uit alveolaire macrofagen.

Bij de meerderheid van patiënten met CAPS werden spontane mutaties in het CIAS1/NLRP3-gen geïdentificeerd. CIAS1/NLRP3 codeert voor cryopyrine, een component van het inflammasoom. Het geactiveerde inflammasoom leidt tot proteolytische rijping en secretie van IL-1 β , dat een breed scala aan effecten heeft, inclusief systemische ontsteking. Onbehandelde CAPS-patiënten worden gekarakteriseerd door verhoogd CRP, SAA en IL-6 in verhouding tot normale serumspiegels. De toediening van Kineret leidt tot een afname van de acutefasereactanten en er werd een afname van het IL-6-expressieniveau waargenomen. Binnen de eerste weken van de behandeling werd er een afname van de acutefase-eiwitniveaus bemerkt.

Bij patiënten met FMF leidt mutatie van het MEFV-gen, dat codeert voor pyrine, tot het slecht werken en overproductie van interleukine-1 β (IL-1 β) in het FMF-inflammasoom. Niet-behandelde FMF wordt gekenmerkt door verhoogd CRP en SAA. De toediening van Kineret leidt tot een afname van de acutefasereactanten (bijv. CRP en SAA).

De ziekte van Still wordt, naast verschillende graden van artritis, gekenmerkt door systemische inflammatoire kenmerken, zoals koortspieken, huiduitslag, hepatosplenomegalie, serositis en verhoogde concentraties van acutefasereactanten die worden aangestuurd door IL-1-activiteit. Van IL-1 is bekend dat het systemisch de hypothalamische koortsrespons veroorzaakt en hyperalgesie bevordert. De rol van IL-1 in de pathogenese van de ziekte van Still is aangetoond met *ex vivo*- en genexpressieonderzoeken.

Klinische werkzaamheid en veiligheid bij RA

De veiligheid en werkzaamheid van anakinra in combinatie met methotrexaat zijn aangetoond bij 1790 RA-patiënten \geq 18 jaar met variërende ernst van de ziekte.

Een klinische respons op anakinra trad gewoonlijk op binnen 2 weken na het starten van de behandeling en hield aan tijdens voortgezette behandeling met anakinra. De maximale klinische respons werd over het algemeen waargenomen binnen 12 weken na het starten van de behandeling.

De behandeling met anakinra in combinatie met methotrexaat toont een statistisch en klinisch significante afname aan van de ernst van de klachten en verschijnselen van RA bij patiënten die op methotrexaat alleen onvoldoende hadden gereageerd (38% vs. 22% van de patiënten die op behandeling reageerden, zoals gemeten volgens ACR₂₀-criteria). Significante verbeteringen werden waargenomen met betrekking tot de pijn, het aantal gevoelige gewrichten, het lichamelijk functioneren (HAQ-score), acutefasereactanten en de algemene beoordeling door de patiënt en de arts.

Tijdens een klinische studie met anakinra is röntgenonderzoek uitgevoerd. Hieruit bleek dat er geen schadelijk effect op het gewrichtskraakbeen was.

Klinische werkzaamheid en veiligheid bij COVID-19

In een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie werden de veiligheid en werkzaamheid van Kineret geëvalueerd bij patiënten met pneumonie als gevolg van COVID-19 in de leeftijd van \geq 18 jaar met een risico op het ontwikkelen van ernstig respiratoir falen. De patiëntenpopulatie die in de SAVE-MORE-studie werd opgenomen, was in het ziekenhuis opgenomen

met bevestigde pneumonie als gevolg van COVID-19 (infectie van de onderste luchtwegen radiologisch bevestigd met een röntgenopname of CT van de borstkas) en werd beschouwd risico te lopen op het ontwikkelen van ernstig respiratoir falen, bepaald aan de hand van een stijging van suPAR (≥ 6 ng/ml). Patiënten hadden een suPAR-waarde van ≥ 6 ng/ml, gemeten met behulp van de suPARnostic Quick Triage-kit. Deze patiënten vertoonden nog geen progressie tot ernstig respiratoir falen (d.w.z. exclusiecriteria waren: pO_2/FiO_2 -verhouding minder dan 150 mmHg of de noodzaak van kunstmatige beademing, niet-invasieve beademing of ECMO). De meerderheid van de patiënten kreeg bij de screening aanvullende zuurstoftoediening met lage of hoge flow (81,6%). In de studie werden 606 patiënten opgenomen en de werkzaamheidsanalyse werd uitgevoerd bij de *intention-to-treat*-populatie (ITT-populatie) die bestond uit 594 patiënten, van wie 189 patiënten werden gerandomiseerd naar de groep van placebo+standaardzorg en 405 patiënten naar de groep van anakinra+standaardzorg. Bij aanvang van de behandeling had de meerderheid van de patiënten (91,4%) ernstige pneumonie als gevolg van COVID-19 en had 8,6% van de patiënten matige pneumonie als gevolg van COVID-19. 85,9% van de patiënten kreeg dexamethason. De gemiddelde (SD) duur van behandeling met Kineret was 8,4 (2,1) dagen. Het primaire eindpunt van de studie was de vergelijkende, ordinale 11 punten WHO *Clinical Progression Scale* (CPS) tussen de twee behandelingsgroepen tegen dag 28. De 11 punten WHO-CPS is een meting van de ernst van de ziekte over een bereik van 0 (niet geïnfecteerd), 1-3 (lichte ziekte), 4-5 (ziekenhuisopname – matige ziekte), 6-9 (ziekenhuisopname – ernstige ziekte met toenemende mate van niet-invasieve beademing, kunstmatige beademing en ECMO) tot 10 (overlijden). Van de patiënten die in de SAVE-MORE-studie werden gerandomiseerd, had 8,6% een uitgangswaarde van 4 voor WHO-CPS, had 84,7% een uitgangswaarde van 5 voor WHO-CPS en had 6,7% een uitgangswaarde van 6 voor WHO-CPS.

Bij patiënten die gedurende maximaal 10 dagen werden behandeld met Kineret, werd aan de hand van de WHO-CPS een significante verbetering van de klinische status aangetoond tegen dag 28 ten opzichte van placebo (OR: 0,36 [95%-BI 0,26 tot 0,50] $P < 0,001$). Een verbetering van de klinische status van de patiënten werd waargenomen tegen dag 14. Het voordeel van behandeling met Kineret ten opzichte van placebo werd ondersteund door een stijging van het aantal patiënten die volledig herstelden en door een daling van het aantal patiënten met progressie tot ernstig respiratoir falen of overlijden. Er werden geen nieuwe signalen of problemen met betrekking tot de veiligheid waargenomen als gevolg van het gebruik van Kineret voor de behandeling van COVID-19.

Klinische werkzaamheid en veiligheid bij CAPS

De veiligheid en werkzaamheid van Kineret zijn aangetoond bij CAPS-patiënten met een variërende ernst van de aandoening. In een klinische studie bij 43 volwassen en pediatrische patiënten (36 patiënten van 8 maanden tot < 18 jaar) met ernstig CAPS (NOMID/CINCA en MWS), werd binnen 10 dagen na het begin van de behandeling bij alle patiënten een klinische respons op anakinra gezien en deze bleef maximaal 5 jaar aanhouden met de voortdurende toediening van Kineret.

De Kineret-behandeling vermindert de manifestaties van CAPS significant, waaronder een reductie van de frequentie waarin symptomen zoals koorts, uitslag, gewrichtspijn, hoofdpijn, moeheid en roodheid van de ogen optreden. Er werden een snelle en aanhoudende afname waargenomen van de niveaus van de inflammatoire biomarkers: serumamyloïd A (SAA), C-reactief eiwit (CRP) en de bezinkingssnelheid van erythrocyten (BSE), en een normalisatie van de inflammatoire hematologische veranderingen. Bij de ernstige vorm van CAPS verbetert langetermijnbehandeling de systemische inflammatoire orgaanverschijnselen in het oog, het binnenoor en het CZS. De scherpte van het gehoor en het gezicht verslechterde niet verder tijdens de behandeling met anakinra.

De analyse van de uit de behandeling voortvloeiende ongewenste voorvallen (AE's), geassocieerd op de aanwezigheid van CIAS1-mutaties, toonde aan dat er geen belangrijke verschillen waren tussen de CIAS1- en niet-CIAS1-groepen in de algehele AE-meldingpercentages: 7,4 respectievelijk 9,2. Vergelijkbare percentages werden verkregen voor de groepen op het SOC-niveau, behalve voor oogandoeningen met 55 AE's (percentage 0,5), waarvan 35 oculaire hyperemie (dat ook een symptoom van CAPS zou kunnen zijn) in de CIAS1-groep, en 4 AE's in de niet-CIAS1-groep (percentage 0,1).

Klinische werkzaamheid en veiligheid bij FMF

De veiligheid en werkzaamheid van Kineret bij de behandeling van patiënten met colchicineresistente FMF zijn aangetoond in een gepubliceerd, gerandomiseerd, dubbelblind en placebogecontroleerd onderzoek met een behandelperiode van 4 maanden. De primaire uitkomsten voor de werkzaamheid waren het aantal aanvallen per maand en het aantal patiënten met gemiddeld < 1 aanval per maand. Er werden 25 patiënten met colchicineresistente FMF in het onderzoek opgenomen; 12 van hen werden gerandomiseerd naar het krijgen van Kineret en 13 naar het krijgen van placebo. Het gemiddelde aantal aanvallen per patiënt per maand was bij de patiënten die Kineret kregen (1,7) significant lager dan bij de patiënten die placebo kregen (3,5). Het aantal patiënten met < 1 aanval per maand was in de Kineret-groep significant hoger, 6 patiënten, vergeleken met geen enkele patiënt in de placebogroep.

Aanvullende gepubliceerde gegevens van patiënten met FMF die geen colchicine verdroegen of colchicineresistente FMF hadden, laten zien dat het klinische effect van Kineret duidelijk is, zowel in klinische symptomen van aanvallen als in verlaagde waarden van ontstekingsmarkers zoals CRP en SAA. In de gepubliceerde onderzoeken was het veiligheidsprofiel van anakinra bij patiënten met FMF over het algemeen ongeveer gelijk aan dat bij andere indicaties.

Klinische werkzaamheid en veiligheid bij de ziekte van Still

De werkzaamheid en veiligheid van Kineret voor de behandeling van de ziekte van Still (SJIA en AOSD) zijn geëvalueerd in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, multicentrische studie met 11 patiënten (in de leeftijd van 1 tot 51 jaar) die gedurende 12 weken werden behandeld; hiervan kregen 6 patiënten Kineret. Kineret was werkzaam voor de behandeling van de ziekte van Still, zoals aangetoond door de superioriteit ten opzichte van placebo in het primaire eindpunt ACR30-respons met afwezigheid van koorts op week 2 (p-waarde = 0,0022). De aangetoonde werkzaamheid van Kineret voor ACR30-, ACR50-, ACR70- en ACR90-respons op week 2 bleef gehandhaafd gedurende de behandelperiode van 12 weken. Er werden geen relevante onverwachte veiligheidsbevindingen waargenomen in de studie, en de resultaten stemden overeen met het bekende veiligheidsprofiel van Kineret.

De veiligheid en werkzaamheid zijn aangetoond in een gepubliceerd, gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek met 24 SJIA-patiënten die gedurende maximaal 1 jaar met Kineret werden behandeld. Na 1 maand van de geblindeerde fase werden 8 van de 12 patiënten in de groep die met Kineret werd behandeld, geïdentificeerd als gemodificeerd-ACRpedi30-responders, vergeleken met 1 van de 12 in de placebogroep. Op hetzelfde tijdstip werden 7 van de 12 patiënten in de groep die met Kineret werd behandeld, geclassificeerd als ACRpedi50-responders en 5 van de 12 als ACRpedi70-responders, vergeleken met geen enkele patiënt in de placebogroep. 16 patiënten voltooiden de daaropvolgende open-labelfase en van de 7 responders na maand 12, waren er 6 gestopt met de behandeling met glucocorticoiden en hadden er 5 inactieve ziekte.

In een gepubliceerd, prospectief, niet-gecontroleerd, observationeel cohortonderzoek met 20 patiënten met nieuw ontstane SJIA werd Kineret als initiële therapie gebruikt nadat de patiënten geen respons hadden vertoond op NSAID's, maar voordat DMARD's, systemische glucocorticoiden of andere biologicals werden gebruikt. Behandeling met Kineret leidde bij 18 van de 20 patiënten tot normalisatie van de lichaamstemperatuur. Bij de follow-up na 1 jaar vertoonden 18 van de 20 patiënten ten minste een aangepaste ACRpedi70-respons, en 17 van de 20 patiënten bereikten een aangepaste ACRpedi90-respons en inactieve ziekte.

Een niet-interventionele veiligheidsstudie met 306 pediatrie patiënten met de ziekte van Still bevestigde het veiligheidsprofiel van Kineret op de lange termijn zonder nieuwe veiligheidsbevindingen. Ongeveer de helft (46,1%) van de patiënten werd continu behandeld met Kineret gedurende ten minste 1 jaar en 28,1% gedurende ten minste 2 jaar. Het patroon en de frequentie van AE's, met inbegrip van SAE's, stemden overeen met het bekende veiligheidsprofiel van Kineret. In het algemeen was het percentage AE's het hoogst gedurende de eerste 6 maanden van de behandeling en aanmerkelijk lager gedurende latere perioden. Er waren geen overlijdens gedurende de behandeling met Kineret. Weinig patiënten stopten met de behandeling vanwege AE's. De belangrijkste reden om te stoppen met Kineret was echter dat het niet werkzaam was; de tweede meest voorkomende reden om ermee te stoppen was ziekteremissie. Langdurige behandeling met Kineret bij

patiënten met SJIA werd goed verdragen, waarbij in de loop van de tijd geen totale stijging in het incidentiecijfer van AE's, met inbegrip van het macrofaagactivatiesyndroom (MAS), plaatsvond.

De veiligheid en werkzaamheid van Kineret versus DMARD zijn gerapporteerd in een gepubliceerd, 24 weken durend, multicentrisch, gerandomiseerd open-labelonderzoek met 22 patiënten met glucocorticoïden-afhankelijke refractaire AOSD. In week 24 waren 6 van de 12 patiënten die Kineret gebruikten, in remissie, versus 2 van de 10 patiënten die DMARD's gebruikten. Tijdens een open-labelverlengingsfase konden patiënten overstappen of konden ze het comparator-geneesmiddel als aanvullende behandeling gebruiken, als er binnen 24 weken geen verbetering was opgetreden. 17 patiënten voltooiden de open-labelverlengingsfase (week 52), van wie 7 van de 14 met Kineret behandelde patiënten en 2 van de 3 met DMARD's behandelde patiënten op dat tijdstip in remissie waren.

Aanvullende gepubliceerde gegevens over de ziekte van Still wijzen erop dat Kineret een snel herstel induceert van systemische verschijnselen, zoals koorts, huiduitslag en verhoogde acutefasereagentia. Doses glucocorticoïden kunnen in veel gevallen worden verlaagd na het instellen van behandeling met Kineret.

Pediatrische patiënten

In het algemeen is het werkzaamheids- en veiligheidsprofiel van Kineret bij volwassen en pediatrische patiënten met CAPS of de ziekte van Still vergelijkbaar.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Kineret in een of meerdere subgroepen van pediatriche patiënten met CAPS en RA (JIA) (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrich gebruik).

Veiligheid bij pediatriche RA (JIA)-patiënten

Kineret werd bestudeerd in een gerandomiseerde, geblindeerde, multicentrische studie bij 86 patiënten met polyarticulaire JIA (leeftijd van 2-17 jaar) die een dagelijkse subcutane dosis ontvingen van 1 mg/kg, tot een maximumdosis van 100 mg. De 50 patiënten met een klinische respons na een 12 weken durende open-label inlooperperiode werden gerandomiseerd voor Kineret (25 patiënten) of placebo (25 patiënten), die gedurende nog eens 16 weken dagelijks werden toegediend. Een subgroep van deze patiënten bleef de open-labelbehandeling met Kineret tot maximaal 1 jaar volgen in een begeleidende verlengstudie. In deze studies werd een ongewenste-voorvalenprofiel geobserveerd dat leek op het profiel waargenomen bij volwassen RA-patiënten. Deze studiegegevens zijn niet toereikend om de werkzaamheid aan te tonen en daarom wordt Kineret niet aanbevolen voor gebruik bij pediatriche patiënten met JIA.

Immunogeniciteit

Zie rubriek 4.8

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De absolute biologische beschikbaarheid van anakinra na een subcutane bolusinjectie van 70 mg bij gezonde proefpersonen (n = 11) is 95%. Het absorptieproces is de snelheidsbeperkende factor voor het verdwijnen van anakinra uit het plasma na de subcutane injectie. Bij proefpersonen met RA traden de hoogste plasmaconcentraties van anakinra op 3 tot 7 uur na de subcutane toediening van anakinra met klinisch relevante doses (1 tot 2 mg/kg; n = 18). De plasmaconcentratie nam af zonder waarneembare distributiefase en de terminale halfwaardetijd varieerde van 4 tot 6 uur. Bij patiënten met reumatoïde artritis is geen onverwachte accumulatie van anakinra waargenomen na toediening van een dagelijkse subcutane dosis gedurende maximaal 24 weken. De gemiddelde (SD) schattingen van de klaring (CL/F) en het distributievolumen (Vd/F) door middel van populatieanalyse van de gegevens uit twee PK-studies bij 35 RA-patiënten waren 105(27) ml/min, respectievelijk 18,5(11) l. Gegevens uit onderzoek met mensen en dieronderzoek toonden aan dat de nier het belangrijkste orgaan is dat verantwoordelijk is voor de eliminatie van anakinra. De klaring van anakinra bij RA-patiënten nam toe met een toename van de creatinineklaring.

De invloed van demografische covarianten op de farmacokinetiek van anakinra is bestudeerd middels een farmacokinetische analyse van een populatie die 341 patiënten omvatte bij wie gedurende maximaal 24 weken dagelijks anakinra subcutaan werd geïnjecteerd in doses van 30, 75 en 150 mg. De geschatte klaring van anakinra nam toe bij toenemende creatinineklaring en toenemend lichaamsgewicht. De farmacokinetische analyse van deze populatie toonde aan dat de gemiddelde plasmaklaring na een subcutane bolusinjectie bij mannen ongeveer 14% hoger was dan bij vrouwen en bij personen jonger dan 65 jaar ongeveer 10% hoger was dan bij personen van 65 jaar en ouder. Echter, na correctie voor creatinineklaring en lichaamsgewicht waren het geslacht en de leeftijd geen significante factoren voor de gemiddelde plasmaklaring. Er is geen dosisbijstelling vereist op basis van leeftijd of geslacht.

In het algemeen is de farmacokinetiek bij CAPS-patiënten gelijk aan die bij RA-patiënten. Bij CAPS-patiënten werd bij benadering een lineariteit van de dosis met een lichte neiging tot een grotere dan een proportionele toename opgemerkt. Farmacokinetische gegevens voor kinderen < 4 jaar ontbreken, maar er is klinische ervaring beschikbaar vanaf een leeftijd van 8 maanden en wanneer er wordt begonnen met de aanbevolen dagelijkse dosis van 1-2 mg/kg, zijn er geen redenen voor bezorgdheid vanwege de veiligheid geïdentificeerd. Farmacokinetische gegevens voor oudere CAPS-patiënten ontbreken. Er werd een distributie in het cerebrospinale vocht aangetoond.

De mediane, voor de dosis genormaliseerde steady-state anakinraconcentratie bij SJIA-patiënten (in de leeftijd van 3 tot 17 jaar) was over een periode van 28 weken vergelijkbaar met de concentratie die werd waargenomen bij RA-patiënten.

Leverfunctiestoornissen

Er werd een studie verricht die 12 patiënten met een leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse B) omvatte, die een enkelvoudige dosis van 1 mg/kg intraveneus kregen toegediend. De farmacokinetische parameters waren niet substantieel verschillend van gezonde vrijwilligers, anders dan een vermindering van de klaring van ongeveer 30% in vergelijking met gegevens uit een studie van gezonde vrijwilligers. Een overeenkomstige afname van de creatinineklaring werd gezien bij de populatie met leverfalen. In overeenstemming daarmee wordt de afname van de klaring bij deze populatie het waarschijnlijkst verklaard door een vermindering van de nierfunctie. Deze gegevens ondersteunen het feit dat er geen dosisbijstelling vereist is voor patiënten met leverfunctiestoornissen van Child-Pugh-klasse B. Zie rubriek 4.2.

Nierfunctiestoornissen

De gemiddelde plasmaklaring van Kineret bij proefpersonen met lichte (creatinineklaring 50-80 ml/min) en matig-ernstige (creatinineklaring 30-49 ml/min) nierinsufficiëntie werd met respectievelijk 16% en 50% verminderd. Bij ernstige nierinsufficiëntie en terminale nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) daalde de gemiddelde plasmaklaring met respectievelijk 70% en 75%. Minder dan 2,5% van de toegediende dosis Kineret werd door hemodialyse of continue ambulante peritoneale dialyse verwijderd. Deze gegevens ondersteunen het feit dat er geen dosisbijstelling vereist is voor patiënten met lichte nierfunctiestoornissen (CLcr 50 tot 80 ml/minuut). Zie rubriek 4.2.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er werd geen effect waargenomen van anakinra op de fertiliteit, de vroege ontwikkeling, de embryofetale ontwikkeling of de peri- en postnatale ontwikkeling bij de rat met doses die tot 100 maal hoger lagen dan de dosis bij de mens (2 mg/kg/dag). Er werden geen effecten waargenomen op de embryofetale ontwikkeling bij konijnen met doses die tot 100 maal hoger lagen dan de dosis bij de mens.

Anakinra induceerde geen genmutaties in bacteriën of zoogdiercellen bij de standaardtesten die ontworpen werden om DNA-schade te identificeren. Anakinra verhoogde evenmin de incidentie van chromosoomafwijkingen of micronuclei in beenmergcellen bij muizen. Er zijn geen studies op lange termijn uitgevoerd om het mogelijke carcinogeen potentieel van anakinra te beoordelen. Gegevens

over muizen met overexpressie van IL-1ra en IL-1ra-gemuteerde knock-outmuizen wijzen niet op een verhoogde kans op het ontstaan van tumoren.

Formele toxicologische en toxicokinetische interactiestudies bij ratten leverden geen aanwijzingen dat Kineret het toxicologische of farmacokinetische profiel van methotrexaat verandert.

Juveniele ratten die vanaf dag 7 postpartus tot adolescentie werden behandeld met doses die maximaal 100 maal hoger lagen dan de dosis bij de mens, vertoonden geen tekenen van bijwerkingen van de behandeling.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Citroenzuur, watervrij
Natriumchloride
Dinatriumedetaat-dihydraat
Polysorbaat 80
Natriumhydroxide
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C).
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor ambulante gebruik mag Kineret gedurende maximaal 72 uur op kamertemperatuur tot 25 °C worden bewaard. Nadat Kineret uit de koelkast is gehaald, moet het binnen 72 uur worden gebruikt of worden weggegooid. Als Kineret op kamertemperatuur is bewaard, mag het niet opnieuw in de koelkast worden gezet.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

0,67 ml oplossing voor injectie in een geïsoleerde voorgevulde spuit (Type I glas) met een plunjerstop (bromobutylrubber) en naald van 29 gauge. De voorgevulde spuit heeft een stijve plastic buitenste naaldbeschermer, bevestigd aan een binnenste naaldbeschermer.

Verpakkingsgrootten van 1, 7 of 28 (multiverpakking die 4 verpakkingen van 7 voorgevulde spuiten bevat) voorgevulde spuiten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Kineret is een steriele oplossing. Uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik.

Niet schudden. Voorafgaand aan de injectie de voorgevulde spuit op kamertemperatuur laten komen.

Vóór toediening moet de oplossing gecontroleerd worden op deeltjes en verkleuring. Alleen heldere, kleurloze tot witachtige oplossingen die enkele productgerelateerde doorzichtige tot witte amorfe deeltjes kunnen bevatten, mogen geïnjecteerd worden.

De aanwezigheid van deze deeltjes heeft geen invloed op de kwaliteit van het product.

De voorgevulde spuit is uitsluitend voor eenmalig gebruik. Gooi ongebruikt geneesmiddel weg. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/02/203/005 – 1 stuk-verpakking
EU/1/02/203/006 – 7 stuks-verpakking
EU/1/02/203/007 – 28 stuks-verpakking

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 8 maart 2002
Datum van laatste verlenging: 20 maart 2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF
EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR
VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN
VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE
HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN
WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET
BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND
GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Dr. Boehringer-Gasse 5-11
A-1121 Wenen
Oostenrijk

Pfizer Health AB
Mariefredsvägen 37
SE-645 41 Strängnäs
Zweden

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

• **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

• **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Voordat de nieuwe indicatie ziekte van Still voor Kineret wordt gelanceerd, dient de vergunninghouder in elke lidstaat overeenstemming te bereiken met de nationale bevoegde autoriteit over de inhoud en indeling van het educatieprogramma, met inbegrip van de communicatiemedia, distributiemethoden en alle andere aspecten van het programma.

De hoofddoelen van het programma zijn het verstrekken van informatie over de wijze van toediening en het kweken van het bewustzijn van het mogelijke risico op ernstige infecties.

De vergunninghouder zorgt ervoor dat in elke lidstaat waar Kineret in de handel wordt gebracht alle beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg en patiënten/zorgverleners die Kineret naar verwachting voorschrijven of gebruiken, toegang hebben tot/voorzien zijn van het volgende educatiepakket:

- Educatief materiaal voor artsen
- Informatiepakket voor patiënten en zorgverleners

Het educatieve materiaal voor artsen dient het volgende te bevatten:

- De Samenvatting van de productkenmerken
- De leidraad voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg

De leidraad voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg dient de volgende belangrijke elementen te bevatten:

- Het belang van uitleg aan patiënten en/of zorgverleners van het gebruik van de spuit en de correcte injectietechniek
- Dat het wordt afgeraden om een behandeling met Kineret te starten bij patiënten die tegelijkertijd een infectie hebben
- Het belang dat patiënten en/of zorgverleners van educatief materiaal worden voorzien

Het informatiepakket voor patiënten en verzorgers dient het volgende te bevatten:

- De bijsluiter
- De leidraad voor patiënten en verzorgers
- De patiëntenherinneringskaart

De leidraad voor patiënten en verzorgers dient de volgende belangrijke elementen te bevatten:

- Instructies voor het gebruik van de spuit
- Instructies voor de correcte injectieprocedures en afvoer van gebruikte spuiten
- Hoe reacties op de injectieplaats moeten worden behandeld

De patiëntenherinneringskaart dient de volgende belangrijke boodschappen te bevatten:

- Identiteitsgegevens van de patiënt
- Contactgegevens van de arts
- De voorgeschreven dosis Kineret
- Een beschrijving van de tekenen van ernstige infecties

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS VOORGEVULDE SPUIT (MET BLUE BOX)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Kineret 100 mg/0,67 ml Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Anakinra

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke 0,67 ml gegradueerde voorgevulde spuit bevat 100 mg anakinra.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: watervrij citroenzuur, natriumchloride, dinatriumedetaat-dihydraat, polysorbaat 80, natriumhydroxide, water voor injectie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik
1 GEGRADUEERDE voorgevulde spuit
7 GEGRADUEERDE voorgevulde spuiten
Multiverpakking: 28 (4 x 7) GEGRADUEERDE voorgevulde spuiten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Eenmalig gebruik.
Voor subcutaan gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/02/203/005 - 1 stuk-verpakking
EU/1/02/203/006 – 7 stuks-verpakking
EU/1/02/203/007 – 28 stuks-verpakking

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Kineret 100 mg 0,67 ml

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC {nummer}
SN {nummer}
NN {nummer}

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS MET 7 VOORGEVULDE SPUITEN ALS EEN TUSSENVERPAKKING (ZONDER BLUE BOX)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Kineret 100 mg/0,67 ml Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Anakinra

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke 0,67 ml gegradueerde voorgevulde spuit bevat 100 mg anakinra.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: watervrij citroenzuur, natriumchloride, dinatriumedetaat-dihydraat, polysorbaat 80, natriumhydroxide, water voor injectie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik
7 GEGRADUEERDE voorgevulde spuiten
Deze doos bevat 7 voorgevulde spuiten, als onderdeel van een 28-stuks verpakking.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Eenmalig gebruik.
Voor subcutaan gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/02/203/007

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Kineret 100 mg 0,67 ml

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC {nummer}
SN {nummer}
NN {nummer}

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

VOORGEVULDE SPUITEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Kineret 100 mg/0,67 ml injectievloeistof
Anakinra
SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

0,67 ml

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Kineret 100 mg/0,67 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit Anakinra

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Kineret en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Kineret en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Kineret bevat de actieve stof anakinra. Dit is een bepaald type cytokine (een afweerderdrukkende stof) die gebruikt wordt bij de behandeling van:

- Reumatoïde artritis (RA).
- COVID-19 bij patiënten die een longontsteking hebben, extra zuurstof nodig hebben en risico lopen op longfalen.
- Periodiekekoortssyndromen:
 - Cryopyrine-geassocieerde periodieke koortsspectrum (Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes = CAPS)
 - o Neonataal begonnen inflammatoire multisysteemaandoening (Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease = NOMID) / ook chronisch infantiel neurologisch cutaan articulaire syndroom (Chronic Infantile Neurological, Cutaneous, Articular Syndrome = CINCA) genoemd,
 - o Muckle-Wells-syndroom (MWS),
 - o Familiair koud auto-inflammatoir syndroom (Familial Cold Autoinflammatory Syndrome = FCAS)
 - Familiaire Middellandse Zeekoorts (FMF)
- De ziekte van Still inclusief systemische juveniele idiopathische artritis (SJIA) en 'adult-onset Still's disease' (AOSD)

Cytokines zijn eiwitten die door het lichaam aangemaakt worden en die de communicatie tussen de cellen coördineren en de celactiviteit helpen controleren. In geval van RA, CAPS, FMF, de ziekte van Still en bij longontsteking als gevolg van COVID-19 produceert het lichaam te veel van het cytokine dat interleukine-1 genoemd wordt. Dit resulteert in schadelijke effecten die leiden tot ontsteking die de verschijnselen van de ziekte veroorzaakt. Normaal gesproken produceert uw lichaam een eiwit dat de schadelijke effecten van interleukine-1 blokkeert. De actieve stof van Kineret is anakinra, deze werkt op dezelfde wijze als uw natuurlijke interleukine-1-blokkerend eiwit. Anakinra wordt geproduceerd door middel van DNA-technologie met behulp van het micro-organisme *E. coli*.

Voor RA wordt Kineret gebruikt bij volwassenen (leeftijd 18 jaar en ouder). Kineret wordt in combinatie met een ander geneesmiddel, genaamd methotrexaat, gebruikt voor de behandeling van de klachten en verschijnselen van de ziekte. Kineret is bedoeld voor patiënten bij wie methotrexaat alleen onvoldoende is om de reumatoïde artritis onder controle te houden.

Voor COVID-19 wordt Kineret gebruikt voor de behandeling van de hyperontsteking (een ontsteking die heviger is dan gewoonlijk) die gepaard gaat met de ziekte bij volwassenen (leeftijd 18 jaar en ouder) die een longontsteking hebben, extra zuurstof nodig hebben om hen te helpen bij het ademen (toediening van een kleine of grote hoeveelheid zuurstof) en risico lopen op longfalen.

Voor CAPS wordt Kineret gebruikt voor de behandeling van de klachten en verschijnselen van ontstekingen die verband houden met de aandoening, zoals huiduitslag, gewrichtspijn, koorts, hoofdpijn en vermoeidheid bij volwassenen en kinderen (leeftijd 8 maanden en ouder).

Voor FMF wordt Kineret gebruikt voor de behandeling van de klachten van ontstekingen die met de aandoening samengaan, zoals terugkerende koorts, vermoeidheid, buikpijn, spier- of gewrichtspijn en huiduitslag. Kineret kan, als dat gepast is, samen met colchicine worden gebruikt.

Bij de ziekte van Still wordt Kineret gebruikt voor de behandeling van de klachten en verschijnselen van met de ziekte gepaard gaande ontstekingen, zoals huiduitslag, gewrichtspijn en koorts.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent allergisch voor andere producten die door middel van DNA-technologie, gebruik makend van het micro-organisme *E. coli*, geproduceerd worden.
- U heeft neutropenie (laag aantal witte bloedcellen), vastgesteld na een bloedtest.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts

- als u uitslag krijgt over uw lichaam, kortademig wordt, een piepende ademhaling heeft, een snelle pols heeft of zweet na injectie van Kineret. Dit kunnen signalen zijn die wijzen op een allergie voor Kineret.
- als u na het gebruik van Kineret ooit last heeft gehad van een atypische, wijdverspreide huiduitslag of huidafschilfering.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt:

- als u een voorgeschiedenis heeft van herhaaldelijk terugkerende infecties of aan astma lijdt. Kineret kan deze aandoeningen verergeren.
- als u aan kanker lijdt. Uw arts zal beslissen of u toch Kineret toegediend mag krijgen.
- als u een voorgeschiedenis heeft van verhoogde leverenzymspiegels.
- als u inenting nodig heeft. Terwijl u met Kineret wordt behandeld, mogen geen levende vaccins bij u worden toegediend.

Ziekte van Still

- In zeldzame gevallen kunnen patiënten met de ziekte van Still, voornamelijk kinderen, een longaandoening ontwikkelen, ook tijdens behandeling met Kineret. De kans kan verhoogd zijn bij patiënten met het syndroom van Down (trisomie-21). Verschijnselen van een longaandoening kunnen bijvoorbeeld kortademigheid bij lichte inspanning, hoesten in de ochtend en problemen met de ademhaling zijn. Als u klachten van een longaandoening ontwikkelt, dan moet u zo snel mogelijk contact opnemen met uw zorgverlener.
- De ernstige huidreactie, DRESS (geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen), is zelden gemeld bij de behandeling met Kineret, vooral bij patiënten met systemische juveniele idiopathische artritis (SJIA). Zoek onmiddellijk medische hulp als u een

atypische, wijdverspreide huiduitslag krijgt, die kan optreden in combinatie met hoge lichaamstemperatuur en vergrote lymfeklieren.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

- RA: Gebruik van Kineret bij kinderen en jongeren tot 18 jaar met reumatoïde artritis is niet volledig onderzocht en kan daarom niet worden aanbevolen.
- COVID-19: Gebruik van Kineret bij kinderen en jongeren tot 18 jaar met COVID-19 is niet onderzocht en kan daarom niet worden aanbevolen.
- CAPS, FMF, de ziekte van Still: Kineret wordt niet aanbevolen voor kinderen jonger dan 8 maanden oud, omdat er geen gegevens zijn voor deze leeftijdsgroep.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Kineret nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

Geneesmiddelen die tumornecrosefactor (TNF- α)-remmers worden genoemd, zoals etanercept, mogen niet samen met Kineret worden gebruikt omdat dit het risico van infecties kan verhogen.

Wanneer u Kineret begint te gebruiken zal de chronische ontsteking in uw lichaam verminderen. Dit zou kunnen betekenen dat de doses van bepaalde andere medicijnen, bijv. warfarine of fenytoïne, moeten worden bijgesteld.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Kineret werd niet onderzocht bij zwangere vrouwen. Gebruik van Kineret wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden die geen anticonceptiemiddelen gebruiken. Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Uw arts zal met u bespreken wat de mogelijke risico's zijn van het gebruik van Kineret tijdens de zwangerschap.

Het is niet bekend of anakinra overgaat in de moedermelk. U moet geen borstvoeding geven als u Kineret gebruikt.

Kineret bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per 100 mg, dat wil zeggen dat het in wezen "natriumvrij" is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker. Kineret dient dagelijks onderhuids (subcutaan) te worden ingespoten. De injectie dient elke dag rond hetzelfde tijdstip te worden toegediend.

De aanbevolen dosering is ofwel 20 tot 90 mg of 100 mg. Uw arts zal u vertellen welke dosis u nodig heeft en of u een dosis hoger dan 100 mg nodig heeft.

COVID-19: de aanbevolen dosering is 100 mg met een injectie onder uw huid (subcutaan), elke dag gedurende 10 dagen.

Zelf Kineret toedienen

Uw arts kan beslissen dat het voor u het gemakkelijkst is dat u zichzelf met Kineret injecteert. Uw arts of verpleegkundige zal u uitleggen hoe u zichzelf moet inspuiten. Probeer uzelf niet te injecteren als u dit niet geleerd heeft.

Lees de rubriek "Instructies voor de bereiding en toediening van een injectie met Kineret" aan het einde van deze bijsluiters voor instructies hoe uzelf of uw kind te injecteren met Kineret.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Indien u per vergissing meer van Kineret gebruikt heeft dan is voorgeschreven, zou u geen ernstige problemen mogen hebben. Toch moet u contact opnemen met uw arts, verpleegkundige of apotheker indien dit gebeurt. Neem onmiddellijk contact op met uw arts of verpleegkundige als u zich onwel voelt.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Neem contact op met uw arts als u een dosis Kineret vergeten bent te gebruiken om te bespreken wanneer u de volgende dosis moet gebruiken.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De mogelijke bijwerkingen zijn hetzelfde, ongeacht of u met Kineret wordt behandeld voor RA, CAPS, FMF, de ziekte van Still of COVID-19.

Wanneer een van de volgende bijwerkingen bij u optreedt, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts:

- **Ernstige infecties** zoals longontsteking of huidinfecties kunnen voorkomen tijdens behandeling met Kineret. Verschijnselen kunnen aanhoudende hoge koorts, rillingen, hoesten, hoofdpijn en roodheid of gevoeligheid van de huid zijn. Ook aanhoudende lichte koorts, gewichtsverlies en hardnekkige hoest kunnen klachten van een infectie zijn.
- **Ernstige allergische reacties** komen soms voor. Elk hieronder vermeld symptoom kan echter duiden op een allergische reactie op Kineret en in dat geval moet u meteen uw arts op de hoogte brengen. U mag niet meer Kineret injecteren.
 - Zwelling van aangezicht, tong of keel
 - Moeite met slikken of ademen
 - Plotselinge snelle hartslag of zweten
 - Jeukende huid of huiduitslag.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen zich bij meer dan 1 op de 10 personen voordoen):

- Roodheid, zwelling, blauwe plekken of jeuk rondom de injectieplaats. Deze verschijnselen zijn gewoonlijk licht tot matig van aard en komen vaker voor in het begin van de behandeling.
- Hoofdpijn.
- Toegenomen totale bloedcholesterolspiegels.

Vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen zich bij 1 op de 10 personen voordoen):

- Een door een bloedtest bevestigde neutropenie (laag aantal witte bloedcellen). Deze kan het risico dat u een infectie krijgt, verhogen. Verschijnselen van infectie kunnen koorts of keelpijn zijn.
- Ernstige infecties zoals longontsteking of huidinfecties.
- Trombocytopenie (lage bloedplaatjesspiegel).

Soms voorkomende bijwerkingen (kunnen zich bij 1 op de 100 personen voordoen):

- Ernstige allergische reacties, inclusief zwelling van aangezicht, tong of keel, moeite met slikken of ademen, plotselinge snelle hartslag of zweten, en jeukende huid of huiduitslag.
- Verhoogde leverenzymspiegels, vastgesteld na een bloedtest.

Bijwerkingen waarvan de frequentie niet bekend is (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- Verschijnselen van leveraandoeningen, zoals een gele huid en ogen, misselijkheid, verlies van eetlust, donkergekleurde urine en licht gekleurde stoelgang.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2 °C tot 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Gebruik dit middel niet als u denkt dat het bevroren is geweest. Als de spuit eenmaal uit de koelkast is gehaald en kamertemperatuur heeft bereikt (tot 25 °C), dient deze ofwel binnen 72 uur te worden gebruikt of te worden weggegooid. Plaats het niet opnieuw in de koelkast als het op kamertemperatuur is bewaard.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is anakinra. Elke gegradueerde voorgevulde spuit bevat 100 mg anakinra.
- De andere stoffen in dit middel zijn watervrij citroenzuur, natriumchloride, dinatriumedetaat-dihydraat, polysorbaat 80, natriumhydroxide en water voor injectie.

Hoe ziet Kineret eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Kineret is een heldere, kleurloze tot witachtige oplossing voor injectie en wordt geleverd in een gebruiksklare voorgevulde spuit. Het kan enkele doorzichtige tot witte eiwitdeeltjes bevatten. De aanwezigheid van deze deeltjes heeft geen invloed op de kwaliteit van het product.

Verpakkingsgrootten van 1, 7 of 28 (multiverpakking die 4 verpakkingen van 7 voorgevulde spuiten bevat) voorgevulde spuiten.

Het is mogelijk dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

SE-112 76 Stockholm

Zweden

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

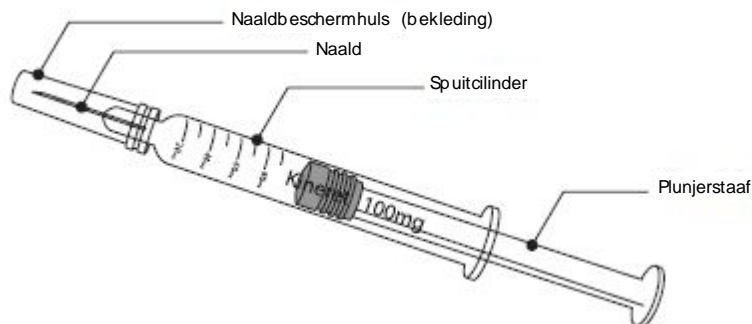
Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

INSTRUCTIES VOOR DE BEREIDING EN TOEDIENING VAN EEN INJECTIE MET KINERET

Deze rubriek bevat informatie over hoe u uzelf of uw kind een injectie met Kineret toe kunt dienen. Het is belangrijk dat u niet probeert uzelf of uw kind te injecteren tot een arts, verpleegkundige of apotheker u dit heeft geleerd. Als u vragen heeft over het toedienen van de injectie, raadpleeg dan uw arts, verpleegkundige of apotheker.

Hoe gebruikt u, of de persoon die u injecteert, de Kineret voorgevulde spuit?

U dient zichzelf of uw kind elke dag op een vast tijdstip een injectie te geven. Kineret wordt net onder de huid ingespoten. Dit noemt men een subcutane injectie.



Benodigheden:

Om uzelf of uw kind een subcutane injectie toe te dienen, heeft u het volgende nodig:

- een voorgevulde spuit Kineret;
- alcoholdoekjes of iets vergelijkbaars; en
- een steriel gaasje of doekje

Wat moet u doen voordat u zichzelf of uw kind een onderhuidse injectie met Kineret kan toedienen?

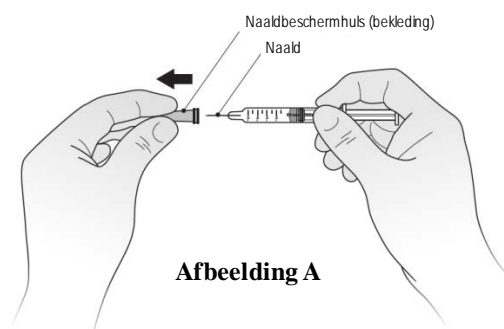
1. Neem de voorgevulde spuit Kineret uit de koelkast.
2. De voorgevulde spuit niet schudden.
3. Controleer de uiterste gebruiksdatum op het etiket van de voorgevulde spuit (EXP). Niet gebruiken na de laatste dag van de aangeduide maand.
4. Controleer hoe Kineret eruitziet. Kineret moet een heldere, kleurloze tot witachtige oplossing zijn. De oplossing kan enkele doorzichtige tot witte eiwitdeeltjes bevatten. De aanwezigheid van deze deeltjes heeft geen invloed op de kwaliteit van het product. De oplossing dient niet te worden gebruikt indien deze verkleurd of troebel is, of deeltjes anders dan de doorzichtige tot witte deeltjes bevat.
5. Voor een comfortabeler injectie kunt u de voorgevulde spuit 30 minuten laten liggen om op kamertemperatuur te komen of enkele minuten voorzichtig in uw handen houden. Op geen enkele andere manier Kineret opwarmen (bijvoorbeeld, niet opwarmen in de magnetron of in warm water).
6. Verwijder de naaldbeschermer van de spuit **niet** totdat u klaar bent om te injecteren.

7. **Uw handen grondig wassen.**
8. Een comfortabele, goed verlichte, schone plaats kiezen en alles wat u nodig heeft binnen handbereik plaatsen.
9. Zorg ervoor dat u weet welke Kineret-dosis uw arts heeft voorgeschreven: 20 tot 90 mg, 100 mg of meer.
 - Als uw arts een dosis van 100 mg heeft voorgeschreven, gaat u verder met de rubriek **“Hoe bereidt u een dosis van 100 mg voor”**.
 - Als uw arts een lagere dosis heeft voorgeschreven, gaat u verder met de rubriek **“Hoe bereidt u een dosis van 20 tot 90 mg voor”**.

Hoe bereidt u een dosis van 100 mg voor

Voordat u Kineret injecteert, moet u het volgende doen:

1. Houd de cilinder van de spuit vast en verwijder voorzichtig het omhulsel van de naald zonder te draaien. Maak een rechte beweging zoals getoond in **Afbeelding A**. De naald niet aanraken en de zuiger niet induwen. Gooi de naaldbescherming onmiddellijk weg.
2. U kunt een kleine luchtbel waarnemen in de voorgevulde spuit. U hoeft deze luchtbel niet te verwijderen voor het injecteren. Het is ongevaarlijk de luchtbel samen met de oplossing in te spuiten.
3. U kunt de voorgevulde spuit nu gebruiken zoals beschreven in de rubriek **“Waar moet u de injectie toedienen?”** en de rubriek **“Hoe dient u uw injectie toe?”**.

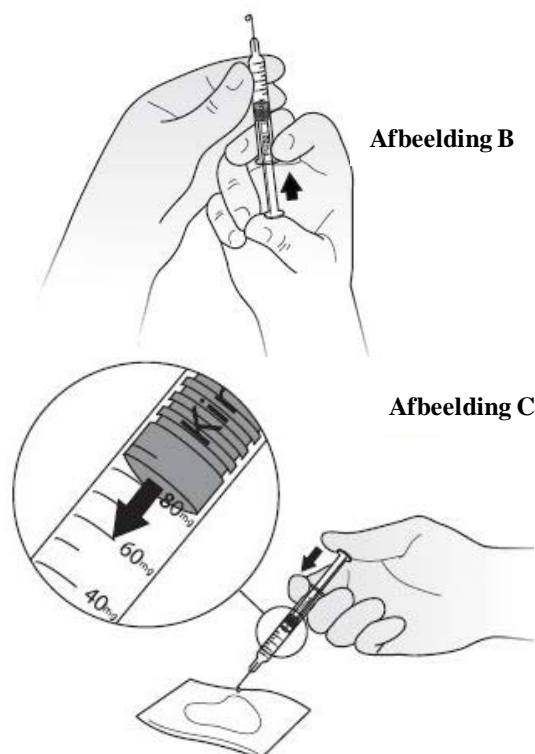


Afbeelding A

Hoe bereidt u een dosis van 20 tot 90 mg voor

Voordat u Kineret injecteert, moet u het volgende doen:

1. Houd de cilinder van de spuit vast en verwijder voorzichtig het omhulsel van de naald zonder te draaien. Maak een rechte beweging zoals getoond in **Afbeelding A**. De naald niet aanraken en de zuiger niet induwen. Gooi de naaldbescherming onmiddellijk weg.
2. U moet de spuit in uw ene hand nemen met de naald recht naar boven gericht, zoals weergegeven in **Afbeelding B**. Zet uw duim op de plunjerstaaf en druk langzaam totdat u een kleine vloeistofdruppel aan de punt van de naald ziet.
3. Draai de spuit zodat de naald nu naar beneden wijst. Leg een steriel gaasje of doekje op een plat oppervlak en houd de spuit er boven met de naald naar het gaasje of doekje gericht, zoals weergegeven in **Afbeelding C**. Zorg ervoor dat de naald het gaasje of doekje niet raakt.



Afbeelding B

Afbeelding C

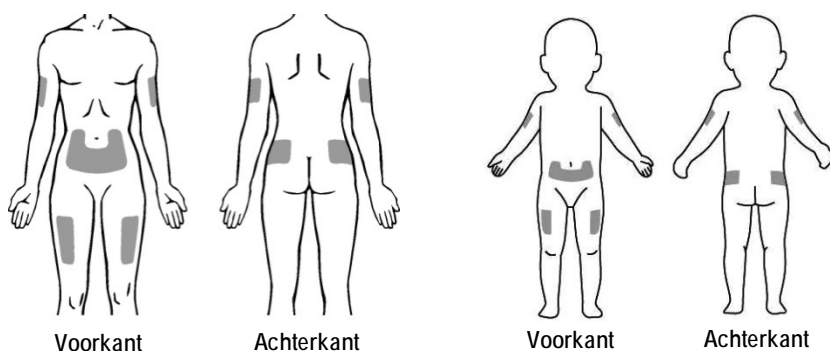
4. Zet uw duim op de plunjerstaaf en druk langzaam totdat de voorkant van de plunjer het schaalmerkteken van uw Kineret-dosis heeft bereikt. (Uw arts zal u hebben verteld welke dosis u moet gebruiken.) De uitgespoten vloeistof wordt geabsorbeerd door het gaasje of doekje, zoals weergegeven in **Afbeelding C**.
5. Als u niet in staat bent de juiste dosis in te stellen, gooit u de spuit weg en gebruikt u een nieuwe.
6. U kunt de voorgevulde spuit nu gebruiken zoals beschreven in de rubriek "**Waar moet u de injectie toedienen?**" en de rubriek "**Hoe dient u uw injectie toe?**".

Waar moet u de injectie toedienen?

De meest geschikte plaatsen om uzelf of uw kind te injecteren, zijn (zie **Afbeelding D**):

- de buik (met uitzondering van de zone rond de navel)
- het bovendee van de dijen;
- de bovenste buitengedeeltes van de billen; en
- het buitenste gedeelte van de bovenarmen.

Volwassene Kind

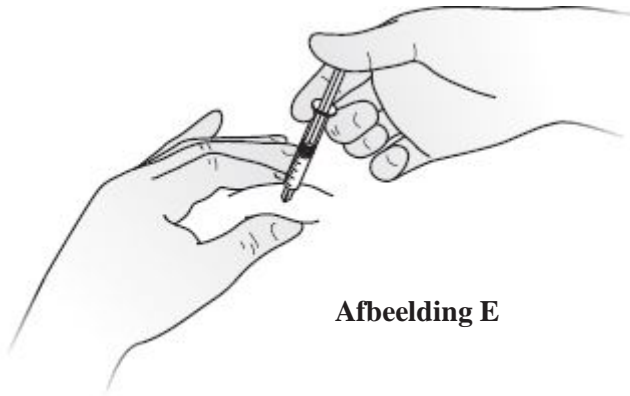


Afbeelding D

Verander telkens de injectieplaats om pijn in een bepaalde zone te vermijden. Als u door iemand anders wordt geïnjecteerd, kan ook de achterzijde van uw bovenarmen gebruikt worden.

Hoe dient u uw injectie toe?

1. Desinfecteer de huid met een alcoholdoekje en neem de huid tussen duim en wijsvinger, zonder erin te knijpen.
2. Breng de naald volledig in de huid zoals gedemonstreerd door uw verpleegkundige of arts.
3. Spuit de vloeistof langzaam en gelijkmatig in en houd hierbij de huid nog steeds vast zoals in **Afbeelding E**.



Afbeelding E

4. Nadat de vloeistof is ingespoten, trekt u de naald terug en laat u de huid los.
5. Al het ongebruikte geneesmiddel moet worden afgevoerd. Gebruik elke spuit slechts voor een enkele injectie. Gebruik een spuit niet opnieuw omdat dit infectie kan veroorzaken.

Denk eraan

Als u problemen heeft, aarzel dan niet om hulp en advies te vragen aan uw arts of verpleegkundige.

Verwijdering van de gebruikte spuiten en benodigdheden

- Plaats het omhulsel niet terug op gebruikte naalden.
- Houd gebruikte spuiten buiten het bereik en zicht van kinderen.
- Gooi de gebruikte voorgevulde spuiten nooit weg bij het normale huisafval.
- Als u een dosis heeft lager dan 100 mg, zal u verteld zijn om vloeistof uit de spuit op een gaasje of doekje te spuiten. Na uw injectie verwijdert u het natte gaasje of doekje samen met de spuit en reinigt u het oppervlak met een schoon doekje.
- De gebruikte voorgevulde spuiten en eventuele glaasjes of doekjes met Kineret-oplossing dienen afgevoerd te worden in overeenstemming met de lokale voorschriften. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

BIJLAGE IV

**WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE
VOORWAARDEN VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor anakinra, heeft het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Gezien de beschikbare gegevens afkomstig uit klinisch onderzoek, de literatuur en niet-interventioneel onderzoek over het risico op MAS bij patiënten met de ziekte van Still, neemt het PRAC in overweging dat het beschikbare bewijs geen causaal verband ondersteunt tussen het risico op MAS en anakinra. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van producten die anakinra bevatten, dienovereenkomstig dient te worden aangepast.

Het CHMP stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor anakinra is het CHMP van mening dat de baten-risicoverhouding van het geneesmiddel dat/de geneesmiddelen die anakinra bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

Het CHMP beveelt aan de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen te wijzigen.