

Přípavek již není registrován

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Rilonacept Regeneron 80 mg/ml prášek pro přípravu injekčního roztoku s rozpouštědlem.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje 220 mg rilonaceptum. Po rekonstituci 1 ml roztoku obsahuje 80 mg rilonaceptum.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro přípravu injekčního roztoku s rozpouštědlem.

Prášek je bílý až téměř bílý.

Rozpouštědlo je čirý bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Rilonacept Regeneron je indikován pro léčbu periodických syndromů asociovaných s kryopyrinem (CAPS) se závažnými symptomy, včetně familiárního chladem indukovaného autozánětlivého syndromu (FCAS) a Muckle-Wellsova syndromu (MWS), u dospělých osob a dětí ve věku 12 let a starších.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba by měla být zahájena a vedena specialistou se zkušenostmi s diagnózou a léčbou CAPS.

Po řádném poučení o správné technice podávání injekcí si mohou pacienti přípravek Rilonacept Regeneron aplikovat sami, pokud jejich lékař rozhodne, že je to vhodné a podle potřeby zajistí další sledování.

Dávkování

Dospělí

Léčba u dospělých osob by měla být zahájena zaváděcí dávkou 320 mg. S dávkováním je třeba pokračovat injekcí 160 mg jednou týdně. Přípravek Rilonacept Regeneron by neměl být podáván častěji než jednou týdně.

Pediatrická populace (ve věku 12 až 17 let)

Léčba by měla být zahájena zaváděcí dávkou 4,4 mg/kg, až do maxima 320 mg. S dávkováním je třeba pokračovat injekcí 2,2 mg/kg jednou týdně, až do maxima 160 mg (viz tabulka 1). Dávkování u dětí musí být upraveno podle růstu dítěte. Je nutné informovat pacienta nebo pečovatele, aby se poradil s ošetřujícím lékařem před úpravou dávky. Zkušenosti s podáváním u dětí jsou omezené. V klinickém programu pro CAPS bylo léčeno 8 mladistvých ve věku 12-17 let po dobu až 18 měsíců.

Pediatrická populace (do věku 12 let)

O podávání přípravku Rilonacept Regeneron dětem s CAPS do věku 12 let nejsou k dispozici žádné údaje, proto se v této pediatrické věkové skupině nedoporučuje.

Osoby vyššího věku (ve věku 65 let nebo starší)

Dostupné údaje ukazují, že úprava dávky z důvodů vyššího věku není vyžadována. Nicméně klinické zkušenosti u pacientů nad 65 let jsou omezené, doporučuje se tedy opatrnost (viz bod 5.1).

Selhání ledvin

U pacientů s mírným, středně závažným nebo závažným selháním ledvin nebo s terminálním selháním ledvin není vyžadována žádná úprava dávky. Nicméně klinické zkušenosti u těchto pacientů jsou omezené.

Selhání jater

Přípravek Rilonacept Regeneron nebyl studován u pacientů se selháním jater.

Způsob podání

Přípravek Rilonacept Regeneron je pouze pro subkutánní podání. Není určen pro intravenózní nebo intramuskulární podání.

Návod k rekonstituci tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

Zaváděcí dávka pro dospělé osoby by měla být podávána jako dvě subkutánní injekce po 2 ml (celkem 320 mg rilonaceptu) podané v jeden den na různá místa. Další dávky jsou podávány jako subkutánní injekce po 2 ml (160 mg rilonaceptu) jednou týdně.

U pediatrických pacientů je dávka aplikována jako jedna nebo dvě subkutánní injekce (u zaváděcí dávky) s maximálním objemem jedné injekce 2 ml.

Pro usnadnění je odpovídající objem dávky pro každotýdenní injekci pro pediatrické pacienty uveden v následující tabulce 1.

Tabulka 1: objem dávky přípravku Rilonacept Regeneron (po rekonstituci) podle tělesné hmotnosti pro pediatrické pacienty ve věku 12-17 let

Rozsah hmotnosti (kg)	Objem dávky (ml)
23,6 až 27,2	0,7
27,3 až 30,8	0,8
30,9 až 34,4	0,9
34,5 až 38,1	1
38,2 až 41,7	1,1
41,8 až 45,4	1,2
45,5 až 49,0	1,3
49,1 až 52,6	1,4
52,7 až 56,3	1,5
56,4 až 59,9	1,6
60,0 až 63,5	1,7
63,6 až 67,2	1,8
67,3 až 70,8	1,9
70,9 nebo více	2

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na rilonacept nebo na kteroukoli pomocnou látku.
Aktivní závažné infekce (viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Závažné infekce

Blokáda interleukinu 1 (IL-1) může interferovat s imunitní reakcí na infekce. U pacientů, kteří užívali Rilonacept Regeneron, byly vzácně hlášeny závažné život ohrožující infekce.

V otevřené prodloužené studii se u jednoho pacienta rozvinula bakteriální meningitida a pacient zemřel. Pokud se u pacienta rozvine závažná infekce, je nutné Rilonacept Regeneron vysadit. U pacientů s aktivní nebo chronickou infekcí (viz bod 4.3) by se léčba neměla zahájit a lékaři by měli být opatrní při podávání přípravku Rilonacept Regeneron pacientům s anamnézou recidivujících infekcí nebo pacientům s probíhajícími chorobnými stavy, u kterých může být predispozice k infekci.

Protože Rilonacept Regeneron tlumí zánětlivou reakci, je nutné u pacientů, kteří se necítí dobře, věnovat pozornost vyloučení probíhající infekce.

Inhibitory faktoru nekrotizujícího nádory (TNF) jsou spojovány se zvýšeným rizikem reaktivace latentní tuberkulózy (TB). Není známo, zda podávání inhibitorů IL-1, jako je například rilonacept, zvyšuje riziko reaktivace TB nebo oportunních infekcí. Před zahájením léčby přípravkem Rilonacept Regeneron je třeba všechny pacienty vyšetřit na známky aktivní a inaktivní (latentní) tuberkulózy.

Nedoporučené kombinace

Kombinace přípravku Rilonacept Regeneron s inhibitory TNF nebyly v klinických studiích hodnoceny. Zvýšená incidence závažných infekcí byla spojena s podáváním dalšího inhibitoru IL-1 v kombinaci s inhibitorem TNF.

Rilonacept Regeneron nesmí být podáván s inhibitory TNF kvůli zvýšenému riziku závažných infekcí (viz bod 4.5).

Současné podávání přípravku Rilonacept Regeneron s dalšími inhibitory IL-1 se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Hypersenzitivita

I když ve výchozím klinickém programu reakce hypersenzitivity související s léčbou přípravkem Rilonacept Regeneron nebyly pozorovány, pokud se vyskytne reakce přecitlivělosti, je třeba ihned a natrvalo přerušit podávání a zahájit vhodnou léčbu.

Nelze vyloučit riziko závažných reakcí přecitlivělosti, které není neobvyklé u injekčně podávaných proteinů (viz bod 4.3).

Imunogenicitá

V klinické studii byly testem ELISA detekovány protilátky namířené proti receptorovým doménám rilonaceptu u 35 % pacientů (19 z 55) léčených po dobu alespoň 6 týdnů. Neexistovala korelace aktivity protilátek ani s klinickou účinností ani s bezpečností.

Neutropenie

U jiného léčivého přípravku, který inhibuje IL-1, podávaného jiné populaci pacientů (s revmatoidní artritidou) než pacientům s CAPS, byla často pozorována neutropenie (absolutní počet neutrofilů [ANC] < 1,5 x 10⁹/l). U pacientů s revmatoidní artritidou (neschválené podávání), kterým byl v klinických studiích subkutánně podáván Rilonacept Regeneron, byla často pozorována neutropenie. U žádného z těchto pacientů nebyla s neutropenií spojena závažná infekce. I když neutropenie byla pozorována u neobvykle velkého počtu pacientů s CAPS, studovaná množství jsou malá. U pacientů s neutropenií by neměla být zahájena léčba přípravkem Rilonacept Regeneron. Doporučuje se, aby byl počet neutrofilů vyšetřován před zahájením léčby, po 1 až 2 měsících, a poté periodicky během podávání přípravku Rilonacept Regeneron. Jestliže se u pacienta objeví neutropenie, je nutné důkladně monitorovat ANC a zvážit vysazení léčby.

Malignity

Vliv léčby přípravkem Rilonacept Regeneron na rozvoj malignit není znám. Nicméně léčba imunosupresiv, včetně přípravku Rilonacept Regeneron, může vést ke zvýšení rizika vzniku malignit.

Vakcíny

Živé vakcíny by neměly být podávány současně s přípravkem Rilonacept Regeneron (viz bod 4.5). Před zahájením léčby přípravkem Rilonacept Regeneron by měly dospělé osoby a pediatričtí pacienti dostat všechna doporučená očkování, pokud to je vhodné, včetně pneumokokové vakcíny a inaktivované chřipkové vakcíny.

Změny profilu lipidů

U pacientů je třeba monitorovat změny profilu lipidů a poskytnout léčbu, pokud je oprávněna (viz bod 4.8).

Mutace genu NLRP3

V klinických hodnoceních byla ve všech případech potvrzena mutace genu NLRP3. U pacientů bez potvrzené mutace genu NLRP3 nebyla hodnocena účinnost.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Žádné studie interakcí nebyly provedeny.

Nedoporučuje se současné podávání přípravku Rilonacept Regeneron se žádným inhibitorem TNF (viz bod 4.4), protože s podáváním blokátoru IL-1 v kombinaci s inhibitory TNF je spojován zvýšený výskyt závažných infekcí.

Současné podávání přípravku Rilonacept Regeneron s jinými inhibitory IL-1 nebylo studováno, a proto se nedoporučuje.

Tvorba enzymů CYP450 je potlačena zvýšenými hladinami cytokinů během chronického zánětu. Očekává se tedy, že molekula, která se váže k IL-1 jako například rilonacept, by mohla normalizovat tvorbu enzymů CYP450. Toto je klinicky relevantní pro substráty CYP450 s úzkým terapeutickým indexem, kde je dávka individuálně upravována (např. warfarin). Po zahájení léčby přípravkem Rilonacept Regeneron je třeba u pacientů léčených těmito typy léčivých přípravků provádět monitorování terapeutického účinku nebo plazmatických hladin a může být zapotřebí upravit individuální dávku léčivého přípravku.

U pacientů užívajících přípravek Rilonacept Regeneron nejsou k dispozici žádné údaje o účincích podávání živých vakcín nebo sekundárním přenosu infekce živými vakcínami. Pokud prospěch výrazně nepřevaží nad rizikem, neměly by tedy být živé vakcíny podávány současně s přípravkem Rilonacept Regeneron. Jestliže je po zahájení léčby přípravkem Rilonacept Regeneron indikováno očkování živými vakcínami, doporučuje se vyčkat alespoň 6 týdnů po poslední injekci přípravku Rilonacept Regeneron a před následující injekcí (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Adekvátní údaje o podávání rilonaceptu těhotným ženám nejsou k dispozici. Byly prováděny studie reprodukční toxicity na zvířatech a neprokázaly žádné účinky na fertilitu nebo fetální morfologii; nicméně studie u březích opic ukazovaly snížené hladiny estrogenu (viz bod 5.3). Riziko pro plod/matku není známo. Ženy by měly během léčby přípravkem Rilonacept Regeneron a po dobu až 6 týdnů po poslední dávce užívat účinná kontraceptiva. Ženy, které jsou těhotné nebo které si přejí otěhotnět, by měly být tedy léčeny pouze po důkladném zvážení přínosů a rizik.

Kojení

Není známo, zda je rilonacept vylučován do mateřského mléka u člověka nebo zvířat. Rozhodnutí o tom, zda pokračovat v kojení/ukončit kojení nebo zda pokračovat v léčbě/ukončit léčbu přípravkem Rilonacept Regeneron je třeba učinit při posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby přípravkem Rilonacept Regeneron pro matku.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Schopnost řídit a obsluhovat stroje může být zhoršena některými příznaky spojenými s CAPS. Pacienti, kteří pociťují během léčby přípravkem Rilonacept Regeneron závratě, by měli před řízením nebo používáním strojů vyčkat, dokud tento příznak zcela nevymizí.

4.8 Nežádoucí účinky

Většina souvisejících nežádoucích účinků v klinických hodnoceních byla klasifikována jako reakce v místě injekce („injection site reaction“ ISR), které prodělalo přibližně 50 % pacientů ve 3. fázi studie. Hlášené ISR byly zpravidla mírné až středně závažné. Kvůli ISR ze studie neodstoupili žádní pacienti.

Nežádoucí účinky (ADR) na přípravek Rilonacept Regeneron hlášené během 2./3. fáze programu u celkem 109 pacientů, některé léčené déle než 2 roky, jsou uvedeny níže s použitím následujících kategorií frekvencí: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$).

V důsledku malé populace pacientů je ADR hlášený 2 nebo více pacienty klasifikován jako „častý“.

Tabulka 2: Nežádoucí účinky přípravku Rilonacept Regeneron u pacientů s CAPS

Třídy orgánových systémů MedDRA	Nežádoucí reakce	Frekvence
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Reakce v místě injekce, zahrnující erytém, podlitinu, pruritus, otok, zánět, bolest, dermatitidu, edém, kopřivka, puchýřky	Velmi časté
	Unava	Časté
Infekce a infestace	Infekce horní části respiračního traktu, sinusitida	Velmi časté
	Bronchitida; gastroenteritida; virové infekce; kožní, oční a ušní infekce; pneumonie	Časté
	Bakteriální meningitida	Méně časté
Vyšetření	Zvýšený počet eosinofilů	Časté
Poruchy nervového systému	Bolesti hlavy	Velmi časté
	Závratě	Časté
Cévní poruchy	Hypertenze, návaly	Časté
Poruchy ucha a labyrintu	Závratě	Časté
Poruchy oka	Iritida	Méně časté
Psychiatrické poruchy	Úzkost, insomnie	Časté
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivita	Časté

Infekce a infestace

Během části A klíčové studie (viz bod 5.1) byla incidence pacientů udávajících infekce považované zkoušejícím lékařem za související s léčbou větší u přípravku Rilonacept Regeneron (9 %) než u placeba (0 %). V části B, s randomizovaným odnětím, byla incidence infekcí u pacientů s přípravkem Rilonacept Regeneron (0 %) a u pacientů s placebem (4 %) podobná. Část A klinického hodnocení byla zahájena v zimních měsících, zatímco část B byla prováděna převážně v letních měsících.

V placebem kontrolovaných studiích napříč celou řadou populací pacientů zahrnujících 336 pacientů léčených rilonaceptem a 165 léčených placebem byla incidence infekcí 6,8 % (0,44 na pacienta při roční expozici) pro rilonacept a 3 % (0,19 na pacienta při roční expozici) pro placebo.

Závažné infekce

Jeden pacient v otevřené studii CAPS zemřel poté, co se u něj rozvinula sinusitida a bakteriální meningitida (*Streptococcus pneumoniae*).

Ve studii s pacienty se Stillovou chorobou v dospělosti se u jednoho pacienta rozvinula infekce lokte způsobená *Mycobacterium intracelulare* po intraartikulární injekci glukokortikoidu a následně lokální expozici suspektnímu zdroji mykobakterií. Ve studii s pacienty s polymyalgia rheumatica se u jednoho pacienta rozvinula bronchitida a sinusitida, které vedly k hospitalizaci.

Poruchy krve a lymfatického systému

Během počáteční placebem kontrolované části klíčového klinického hodnocení se u pacientů léčených přípravkem Rilonacept Regeneron zvýšily průměrné hodnoty hemoglobinu a počty neutrofilů a trombocytů se snížily. Tyto změny nebyly považovány za klinicky významné a potenciálně byly způsobeny ústupem chronického zánětlivého stavu přítomného u CAPS s doprovodným snížením reakce akutní fáze.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Nejčastější a shodně hlášenou nežádoucí příhodou spojenou s léčbou u pacientů s CAPS byla reakce v místě injekce (ISR). ISR zahrnovaly erytém, otok, pruritus a podlitinu. Nejvíce ISR trvalo jeden až dva dny. Ve studiích pacientů s CAPS nebyly žádné ISR hodnoceny jako závažné a žádný pacient kvůli ISR nepřerušil účast ve studii.

Imunogenicitá

Po léčbě přípravkem Rilonacept Regeneron v klinických studiích byly u pacientů s CAPS detekovány testem ELISA protilátky namířené proti receptorovým doménám rilonaceptu. Devatenáct z 55 pacientů (35 %), kteří dostávali Rilonacept Regeneron po dobu alespoň 6 týdnů, bylo alespoň při jedné příležitosti pozitivně testováno na vazbu protilátek vzniklou při léčbě. Z 19 pacientů bylo 7 pozitivně testováno při posledním hodnocení (18. nebo 24. týden otevřeného prodlouženého období) a 5 pacientů bylo testováno pozitivně na neutralizační protilátky alespoň při jedné příležitosti. Neexistovala korelace aktivity protilátek ani s klinickou účinností ani s bezpečností.

Tyto údaje odrážejí procento pacientů, jejichž výsledky vyšetření byly pozitivní na protilátky proti rilonaceptu ve specifických testech a jsou vysoce závislé na senzitivitě a specificitě testů. Pozorovaná incidence protilátkové pozitivity v testu může být ovlivněna několika faktory včetně senzitivity a specificity testu, manipulací se vzorkem, současně podávanými léčivými přípravky a probíhajícím onemocněním. Z těchto důvodů může být srovnání incidence protilátek proti rilonaceptu s incidencí protilátek proti jiným přípravkům zavádějící.

Změny lipidových parametrů

Hladiny cholesterolu a lipidů mohou být u pacientů s chronickým zánětem sníženy. U pacientů s CAPS léčených přípravkem Rilonacept Regeneron se po 6 týdnech léčby v otevřené studii vyskytlo průměrné zvýšení oproti výchozím hodnotám celkového cholesterolu 19 mg/dl, HDL cholesterolu 2 mg/dl, LDL cholesterolu 10 mg/dl a triglyceridů 57 mg/dl. Lékaři by měli monitorovat lipidové profily pacientů (například po 2-3 měsících) a dle potřeby zvážit podávání léků snižujících hladiny lipidů podle kardiovaskulárních rizikových faktorů a současných doporučení.

4.9 Předávkování

Nebyl hlášen žádný případ předávkování. Maximální množství přípravku, které může být bezpečně podáváno, nebylo stanoveno.

Intravenózní podávání přípravku Rilonacept Regeneron v dávkách až 2000 mg měsíčně další populaci pacientů po dobu až šesti měsíců bylo většinou dobře snášeno. U jednoho pacienta se rozvinula

přechodná neutropenie (absolutní počet neutrofilů $< 1 \times 10^9/l$) po podávání velmi velké dávky (2000 mg) ve studii osteoartritidy. V klinických studiích byly malému počtu pacientů s CAPS po dobu až přibližně 2 let nebo déle a pacientům s RA až po dobu 6 měsíců subkutánně podávány maximální týdenní dávky až 320 mg bez známek toxicity limitující dávku.

V případě předávkování je doporučeno, aby byl pacient monitorován na jakékoliv příznaky nebo symptomy nežádoucích účinků a aby byla okamžitě zahájena vhodná symptomatická léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: inhibitory interleukinu, ATC kód: L04AC04.

Tento léčivý přípravek byl registrován za „výjimečných okolností“. Znamená to, že vzhledem k vzácnosti onemocnění, pro které je indikován, nebylo možné získat úplné informace o prospěšnosti a rizicích tohoto léčivého přípravku. EMA každoročně vyhodnotí jakékoli nové informace, které budou dostupné a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

Mechanismus účinku

Rilonacept je dimerní fúzní protein, který obsahuje ligand vázající domény extracelulárních částí humánního typu I receptoru pro interleukin 1 (IL-1RI) a přídatný protein receptoru IL-1 (IL-1RAcP), spojené lineárně s Fc částí humánního IgG1. Rilonacept se váže k cytokinu IL-1 a blokuje jeho aktivitu a váže oba IL-1 β a IL-1 α , které jsou primární prozánětlivé cytokiny zapojené do mnoha zánětlivých onemocnění. Rilonacept se také váže k endogennímu antagonistovi receptoru IL-1 (IL-1ra), ale s nižší afinitou než IL-1 β nebo IL-1 α .

Farmakodynamické účinky

V klinických studiích pacienti s CAPS, kteří měli nekontrolovanou nadprodukcí IL-1 β , vykazovali rychlou reakci na léčbu rilonaceptem, tj. laboratorní parametry, jako jsou hladiny C-reaktivního proteinu (CRP) a sérového amyloidu A (SAA), leukocytóza a vysoký počet trombocytů, se rychle vrátily na normální hodnoty.

Klinická účinnost a bezpečnost

Bezpečnost a účinnost rilonaceptu pro léčbu CAPS, včetně pacientů s FCAS, který je také znám jako familiární chladová kopřivka (FCUS), a MWS byla prokázána v randomizované dvojitě zaslepené placebem kontrolované studii se dvěma částmi (A a B) prováděnými postupně u stejných pacientů. Část studie zabývající se účinností zahrnovala 47 pacientů, z nichž 44 mělo diagnózu FCAS a 3 diagnózu MWS. Dvanáct dalších pacientů bylo zařazeno během otevřeného prodloužení, kdy byla shromažďována data o účinnosti, 8 dospělých s diagnózu FCAS a 4 mladiství (ve věku 13-16 let), 3 s diagnózou FCAS a 1 s překrývajícím se syndromy FCAS/MWS. Čtyři další mladiství (12-17 let), všichni s diagnózou FCAS, byli následně zařazeni do otevřeného prodloužení, kdy nebyla shromažďována hodnocení účinnosti. Účinnost nebyla hodnocena u pacientů bez potvrzené genové mutace NLRP3/CIAS1.

Částí A bylo 6týdenní randomizované dvojitě zaslepené placebem kontrolované období pro hodnocení rilonaceptu v dávce 160 mg týdně po počáteční zaváděcí dávce 320 mg. Okamžitě po části A pacienti vstoupili do části B, která sestávala z 9týdenního pro pacienta zaslepeného období, během kterého všichni pacienti užívali rilonacept 160 mg týdně, pak následovalo 9týdenní dvojitě zaslepené období randomizovaného odnětí, ve kterém byli pacienti náhodně rozřazeni tak, že buď zůstali na dávce 160 mg rilonaceptu týdně nebo dostávali placebo. Pacientům pak byla poskytnuta možnost přihlásit se do 24týdenní otevřené prodloužené léčebné fáze, během které byli všichni pacienti léčeni 160 mg rilonaceptu týdně.

Pomocí dotazníkového deníku pacienti hodnotili následujících pět příznaků a symptomů CAPS: bolest kloubů, vyrážku, pocit horečky/zimnice, zarudnutí/bolest očí a únavu, pokaždé na stupnici 0 (žádný, bez závažnosti) až 10 (velmi závažný). Studie hodnotila průměrné skóre symptomů pomocí změny na konci léčby proti výchozímu stavu.

Změny průměrného skóre symptomů pro období s randomizovanými paralelními skupinami (část A) a období randomizovaného odnětí (část B) studie jsou ukázány v tabulce 3. Pacienti léčení rilonacceptem udávali 84 % snížení průměrného skóre symptomů v části A ve srovnání se 13 % snížením u pacientů léčených placebem ($p < 0,0001$). V části B se průměrné skóre symptomů zvýšilo více u pacientů převedených na placebo ve srovnání s pacienty, kteří zůstali na rilonacceptu.

Zlepšení skóre hlavních symptomů bylo pozorováno během jednoho dne po zahájení léčby rilonacceptem u většiny pacientů. Pacienti léčení rilonacceptem pocítovali větší zlepšení každé z pěti složek kompozitního výstupu než pacienti léčení placebem.

Průměrný počet symptomatických dnů se „vzplanutím“ nemoci (definováno jako den, ve kterém průměrné skóre symptomů udávané v pacientově deníku bylo vyšší než 3) během 21denního výchozího období před léčbou a výstupem období s léčbou v části A se snížil z 8,6 ve výchozím období na 0,1 ve výstupu pro skupinu s rilonacceptem, ve srovnání se změnou z 6,2 na 5,0 pro skupinu s placebem ($p < 0,0001$ proti placebu).

Významně vyšší podíl pacientů ve skupině s rilonacceptem ve srovnání se skupinou s placebem pocítoval zlepšení oproti výchozímu stavu podle kompozitního skóre o alespoň 30 % (96 % proti 29 % pacientů), o alespoň 50 % (87 % proti 8 %) a o alespoň 75 % (70 % proti 0 %) ($p < 0,0001$).

V části A a části B byla celková hodnocení aktivity onemocnění lékařem a pacientem a pacientovo hodnocení stupně omezení denních aktivit způsobené onemocněním významně zlepšena u pacientů léčených rilonacceptem ve srovnání s pacienty na placebo.

Průměrné hladiny C-reaktivního proteinu (CRP) byly proti výchozímu stavu významně sníženy u pacientů léčených rilonacceptem, zatímco pro pacienty na placebo žádná změna nenastala. Rilonaccept také vedl k významnému poklesu sérového amyloidu A (SAA) oproti výchozím hodnotám na hladiny v normálním rozsahu.

Během otevřeného prodloužení studie byly poklesy průměrných skóre symptomů, sérových hladin CRP a sérových hladin SAA udržovány po dobu až jednoho roku.

Tabulka 3: Průměrná skóre symptomů u dospělých (ve věku 18 a starších)

Část A	Placebo (n=24)	Rilonacept (n=23)	Část B	Placebo (n=23)	Rilonacept (n=22)
Výchozí období před léčbou (týdny -3 až 0)	2,4	3,1	Výchozí období s účinným rilonaceptem (týdny 13 až 15)	0,2	0,3
Období výstupu (týdny 4 až 6)	2,1	0,5	Období výstupu (týdny 22 až 24)	1,2	0,4
Průměrná změna od výchozího stavu k výstupu	-0,3	-2,6*	Průměrná změna od výchozího stavu k výstupu	0,9	0,1**
p hodnota pro srovnání změny od výchozího stavu ve skupině	NS	p< 0,0001	p hodnota pro srovnání změny od výchozího stavu ve skupině	p< 0,0001	NS

*p< 0,0001, srovnání rilonacept proti placebo

**p< 0,001, srovnání rilonacept proti placebo,

NS = nevýznamné

Srovnáním skóre hlavních symptomů (key symptom scores, KSS) na konci 24týdenního otevřeného prodloužení se skóre hlavních symptomů ve výchozím stavu s použitím časově zprůměrněných denních středních skóre bylo získáno hodnocení účinnosti s ohledem na věkovou skupinu a diagnózu. Výsledky pro dospělé, kteří vstoupili do části A studie jsou poskytnuty odděleně od výsledků dospělých, kteří vstoupili přímo do otevřeného prodloužení; výsledky pro čtyři mladistvé, kteří vstoupili přímo do otevřeného prodloužení, jsou poskytnuty individuálně.

Tabulka 4: Skóre hlavních symptomů podle věku a diagnózy po 24týdenním otevřeném prodloužení

Skupina	Věková skupina (rozsah)	Diagnóza	Výchozí průměr KSS	Průměr KSS ve 24. týdnu	Snížení oproti výchozímu stavu
Dospělí, kteří vstoupili do části A	18 - <65 (24, 63)	FCAS n=31	2,9	0,7	75,9%
	≥ 65 (67, 78)	FCAS n=10	2,4	0,4	77,3%
	18 - <65 (22, 45)	MWS n=3	3,3	0,2	90,5%
Dospělí, kteří vstoupili do otevřeného prodloužení	18 - <65 (18, 56)	FCAS n=8	2,3	0,2	93,0%
Mladiství, kteří vstoupili do otevřeného prodloužení	13	FCAS	2,4	0,4	85,6%
	15	FCAS	0,3	0,0	100%
	16	FCAS	2,8	0,0	100%
	13	FCAS/MWS	0,7	0,0	95,7%

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Biologická dostupnost rilonaceptu po subkutánní injekci je odhadována přibližně na 50 %.

Průměrné hladiny poklesu rilonacepu byly přibližně 24 µg/ml v ustáleném stavu po subkutánních dávkách 160 mg týdně po dobu až 48 týdnů u pacientů s CAPS. Ukazuje se, že ustálený stav byl dosažen za 6 týdnů.

Tabulka 5: farmakokinetické vlastnosti rilonacepu v ustáleném stavu¹.

Parametr	Hodnota ²
C _{max} (mg/l)	31,5
AUC (den mg/l)	198
CL/F (l/den)	0,808
T _{1/2} konečný (den)	7,72

¹ Na základě modelování farmakokinetické populace

² Jsou uvedeny odvozené hodnoty.

Speciální populace

Nejsou k dispozici žádné farmakokinetické údaje pro pacienty se selháním jater. Jako u jiných velkých proteinů se předpokládá, že eliminace rilonacepu se děje prostřednictvím proteolytického katabolismu a cíleně zprostředkované clearance. Proto se neočekává, že zhoršené funkce jater ovlivní klinicky významně farmakokinetiku rilonacepu.

Výsledky studie s jednorázovou dávkou u pacientů s terminálním selháním ledvin (ESRD) ukazují, že rychlost eliminace rilonacepu nebyla snížena. Renální eliminace rilonacepu je proto považována za minoritní dráhu clearance. U pacientů se selháním ledvin není zapotřebí žádná úprava dávky.

Nebyly prováděny žádné studie pro hodnocení účinku věku, pohlaví nebo tělesné hmotnosti na expozici rilonacepu. Na základě omezených údajů získaných z klinické studie byly poklesy koncentrace v ustáleném stavu podobné mezi muži a ženami. Neukázalo se, že věk (stáří 26-78 let) a tělesná hmotnost (50-120 kg) mají významný účinek na pokles koncentrace rilonacepu. Vliv rasy nemohl být vyhodnocen, protože vzhledem k epidemiologii onemocnění se klinických studií s CAPS zúčastnili pouze pacienti bílé rasy.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti a toxicity po opakovaném podávání neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Byly prováděny studie na zvířatech pro hodnocení reprodukční toxicity. Myší analog rilonacepu neměl žádný účinek na fertilitu u myší. U opic byly prováděny studie embryofetálního vývoje s rilonacepem v dávkách až do přibližně 4násobku dávky pro člověka. U léčebných skupin bylo pozorováno snížení hladiny β-estradiolu, dopad tohoto zjištění není znám. Ve studiích prenatální a postnatální reprodukční toxikologie, ve kterých byly myším subkutánně podávány dávky myšího analogu rilonacepu v dávkách 20, 100 nebo 200 mg/kg třikrát týdně (nejvyšší dávka je přibližně 6krát vyšší než udržovací dávka 160 mg na bázi plochy povrchu těla), nebyly pozorovány žádné účinky související s léčbou.

Studie genotoxicity nebo dlouhodobé studie na zvířatech pro vyhodnocení mutagenního nebo kancerogenního potenciálu rilonacepu nebyly prováděny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Prášek

Glycin
Arginin-hydrochlorid
Histidin
Monohydrát histidin-hydrochloridu
Makrogol 3350
Sacharóza

Rozpouštědlo

Voda na injekce

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento léčivý přípravek nesmí být mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

Injekční lahvička

2 roky.

Roztok

Z hlediska mikrobiologické bezpečnosti je třeba přípravek použít co možná nejdříve, ne déle než do 3 hodin po rekonstituci, protože neobsahuje konzervační prostředek. Pokud není použit okamžitě, za dobu uchovávání pro podání a podmínky před použitím zodpovídá uživatel. Tato doba by neměla být delší než 24 hodin ve 2 až 8 °C.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičky v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání léčivého přípravku po rekonstituci viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Injekční lahvička s práškem

20 ml injekční lahvička z čirého skla (typ I) s pryžovou zátkou a lakovaným hliníkovým odtrhávacím uzávěrem obsahující 220 mg rilonaceptu.

Injekční lahvička s rozpouštědlem

LDPE injekční lahvičky obsahující 5 ml vody na injekce

Každé balení obsahuje:

4 injekční lahvičky s práškem pro přípravu injekčního roztoku

4 injekční lahvičky s rozpouštědlem

8 stříkaček o objemu 3 ml na jedno použití

8 injekčních jednorázových jehel 27G x 0,5 palce (13 mm)

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Návod pro rekonstituci

Před podáváním je nutné rekonstituovat Rilonacept Regeneron prášek 2,3 ml rozpouštědla (vody na injekce) při použití aseptické techniky.

2,3 ml rozpouštědla je třeba odebrat z injekční lahvičky s rozpouštědlem připojené přímo ke 3 ml injekční stříkačce a pak injikovat do injekční lahvičky s práškem pro rekonstituci pomocí injekční jehly s kalibrem 27 x 0,5 palce (13 mm) (pro dosažení konečného objemu po rekonstituci 2,75 ml). Injekční jehla a stříkačka použité pro rekonstituci rozpouštědlem by pak měly být zlikvidovány a nemají být použity pro subkutánní injekce. Po přidání rozpouštědla je třeba obsah injekční lahvičky rekonstituovat třepáním injekční lahvičky po dobu přibližně jedné minuty, a pak ponechat jednu minutu stát. Výsledný roztok o koncentraci 80 mg/ml je postačující k tomu, aby umožnil odebrat objem až 2 ml pro subkutánní podání.

Rekonstituovaný roztok je viskózní, čirý a bezbarvý až světle žlutý. Rekonstituovaný roztok je nutné před podáním injekce pečlivě prohlédnout, zda není zabarven nebo neobsahuje částice. Pokud je roztok zabarven nebo obsahuje částice, přípravek nesmí být použit.

Návod pro podávání

Při použití aseptické techniky by měl být novou injekční jehlou s kalibrem 27 x 0,5 palce (13 mm) připojenou k nové 3 ml injekční stříkačce pro subkutánní injekci odebrán doporučený objem dávky, až 2 ml (160 mg) roztoku.

Je nutné střídát místa pro subkutánní injekci, jako je například břicho, stehno nebo nadloktí. Injekce by neměly být nikdy aplikovány do míst, která jsou pohmožděná, zarudlá, citlivá nebo zatvrdlá.

První podávání přípravku Rilonacept Regeneron pacientem nebo pečovatelem by mělo být prováděno pod dohledem školeného zdravotníka. Pro následnou autoaplikaci je nutné poskytnout pacientům náležité poučení o správné injekční technice a ujistit se, že pacienti jsou schopni tuto techniku aplikovat.

Likvidace přípravku

Každá injekční lahvička by měla být použita pouze jednorázově. Injekční lahvička by měla být po odebrání roztoku zlikvidována.

Pacienty nebo jejich pečovatele je nutné poučit o vhodném postupu likvidace injekčních lahviček, jehel a stříkaček.

Všechny nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Regeneron UK Limited
40 Bank Street
E14 5DS Londýn
Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/09/582/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 23. října 2009

Datum posledního prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury: <http://www.ema.europa.eu>.

Přípavek již není registrován

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ
LÁTKY/BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A
VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA
PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY/BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

Regeneron Pharmaceuticals Inc.
81 Columbia Turnpike, Rensselaer
New York 12144
USA

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Brecon Pharmaceuticals Ltd.
Pharos House
Wye Valley Business Park
Brecon Road, Hay-on-Wye
Hereford, HR3 5PG
Velká Británie

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

• **Úřední propouštění šarží**

Podle článku 114 směrnice 2001/83/ES bude úřední propouštění šarží provádět některá státní laboratoř nebo laboratoř k tomuto účelu určená.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) musí zajistit, aby před uvedením přípravku byl všem lékařům, u kterých se očekává, že budou předepisovat/podávat Rilonacept Regeneron, poskytnut svazek lékařských informací obsahující následující dokumenty:

- Souhrn údajů o přípravku
- Lékařské informace
- Bezpečnostní karta pacienta

Lékařské informace by měly obsahovat následující nepostradatelná sdělení:

- Riziko závažných infekcí, včetně oportunních bakteriálních, virových a mykotických infekcí u pacientů léčených přípravkem Rilonacept Regeneron;
- Riziko akutních reakcí souvisejících s podáváním injekce;
- Nutnost poučit pacienty o správných technikách autoaplikace injekcí, když je pacient ochotný a schopný tak učinit, a poradit profesionálním zdravotníkům, jak oznamovat chyby při podávání;
- Známé nebo potenciální riziko imunogenicity, která by mohla vést k symptomům zprostředkovaným imunitním systémem;
- Nutnost provádění každoročního klinického hodnocení pacientů profesionálními zdravotníky s ohledem na potenciální zvýšené riziko rozvoje malignit;
- Nutnost vyšetřit počty neutrofilů před zahájením léčby, po 1 až 2 měsících a poté periodicky při užívání přípravku Rilonacept Regeneron, protože léčba přípravkem Rilonacept Regeneron by neměla být zahájena u pacientů s neutropenií;
- Nutnost monitorovat změny profilu lipidů u pacientů;

- Neznámá bezpečnost podávání přípravku Rilonacept Regeneron těhotným a kojícím ženám, je tedy nutné, aby lékař toto riziko projednal s pacientkami, pokud otěhotní nebo plánují otěhotnět;
- Správné vedení pacienta s ohledem na interakci s očkováním;
- Možnost zahrnutí pacientů do registrační studie pro usnadnění sběru údajů o dlouhodobé účinnosti a bezpečnosti;
- Úloha a použití bezpečnostní karty pacienta.

Systém farmakovigilance

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) musí zajistit, aby byl zaveden funkční systém farmakovigilance, uvedený v modulu 1.8.1. schválené registrace, předtím, než bude léčivý přípravek uveden na trh, a dále po celou dobu, kdy bude léčivý přípravek na trhu.

Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční činnosti v oblasti farmakovigilance podrobně uvedené v plánu farmakovigilance tak, jak byly schváleny v RMP uvedeném v modulu 1.8.2 schválené registrace, a dle případných následných aktualizací RMP schválených Výborem pro humánní léčivé přípravky (CHMP).

V souladu s pokynem CHMP k systémům řízení rizik pro humánní léčivé přípravky má být aktualizovaný plán řízení rizik předložen současně s příští periodicky aktualizovanou zprávou o bezpečnosti (PSUR).

Dále má být aktualizovaný plán řízení rizik předložen

- Když byly obdrženy nové informace, které mohou mít dopad na současné specifikace bezpečnosti, plán farmakovigilance nebo na činnosti k minimalizaci rizik.
- Do 60 dnů po dosažení důležitého milníku (týkajícího se farmakovigilance nebo minimalizace rizik).
- Na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky.

PSUR

Zprávy PSUR pro tento léčivý přípravek mají být předkládány v půlročních intervalech, dokud CHMP neschválí jiný harmonogram.

- **PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Neuplatňuje se.

- **<POVINNOST PROVÉST POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ>**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu následující opatření:

Popis	Termín splnění
Držitel rozhodnutí o registraci musí předložit aktualizovaný plán řízení rizik (RMP), který bude obsahovat příslušný popis dodatečné farmakovigilanční aktivity, tj. popis zhodnocení embryofetální toxicity u makaka druhu <i>macaca fascicularis</i> za účelem dalšího výzkumu možného rizika vzniku defektů u plodu.	Do jednoho měsíce od oznámení rozhodnutí Komise

- **ZVLÁŠTNÍ POVINNOSTI USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO TZV. SCHVÁLENÍ ZA VÝJIMEČNÝCH OKOLNOSTÍ**

Tato registrace byla schválena za „výjimečných okolností“, a proto podle článku 14(8) nařízení (ES) č. 726/2004 držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu následující opatření:

Popis	Lhůta
Od MAH se požaduje, poskytnutí regulérních údajů o bezpečnosti a účinnosti z globálního registru pro dospělé i děti. Skutečnost, že do klinických studií byl zahrnut omezený počet pediatrických pacientů, spojená s nedostatkem údajů o účinku dlouhodobé suprese IL-1β, je znepokojivá vzhledem k ojedinělosti chorobného stavu. Je zapotřebí zajistit pokračování sběru údajů o bezpečnosti a účinnosti u dětí z registru, týkajících se zejména rizika infekce a možného zhoršení imunitních reakcí, jako je například reakce na očkování, a růstu. Kromě toho se od MAH požaduje, aby vyhodnotil případy, u kterých nastala ztráta účinnosti, aby se určilo, zda je to způsobeno změnami farmakokinetiky/farmakodynamiky (PK/PD) v průběhu času nebo vývojem protilátek. MAH je povinen poskytnout aktualizace o rychlosti náběru pacientů a veškeré mezivýsledky z PSUR. Pacienti by měli být zařazeni do registru, dokud nebudou splněny obě následující podmínky: 5 let období náběru pacientů a zařazení 200 pacientů.	Se PSUR
Jsou vyžadovány další farmakokinetické (PK) údaje týkající se expozice v ustáleném stavu (AUC, C _{max} , C _{min} během ustáleného stavu), zejména u pediatrických pacientů. Od MAH se požaduje, provedení PK studií u dětí.	30.září 2012

Přípavek již není registrován

Přípavek již není registrován

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

Přípavek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNĚJŠÍ KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Rilonacept Regeneron 80 mg/ml prášek pro přípravu injekčního roztoku s rozpouštědlem
rilonaceptum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje 220 mg rilonaceptum. Po rekonstituci 1 ml roztoku obsahuje 80 mg rilonaceptu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje také: glycin, arginin-hydrochlorid, histidin, monohydrát histidinu-hydrochloridu, makrogol 3350, sacharózu a vodu na injekce.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

Prášek pro přípravu injekčního roztoku s rozpouštědlem.

Obsahuje:

4 injekční lahvičky s práškem obsahující 220 mg rilonaceptu

4 injekční lahvičky s 5 ml rozpouštědla

8 stříkaček o objemu 3 ml na jedno použití

8 jednorázových injekčních jehel s kalibrem 27x0,5 palce (13 mm)

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Subkutánní podání.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičky v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

Všechny nepoužité přípravky nebo odpady musí být zlikvidovány v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Regeneron UK Limited
40 Bank Street
E14 5DS Londýn
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/09/582/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY S PRÁŠKEM****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Rilonacept Regeneron 80 mg/ml prášek pro přípravu injekčního roztoku
rilonaceptum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje 220 mg rilonaceptum. Po rekonstituci 1 ml roztoku obsahuje 80 mg rilonaceptu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje také: glycin, arginin-hydrochlorid, histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, makrogol 3350, sacharózu

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

Prášek pro přípravu injekčního roztoku.
220 mg rilonaceptu

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Subkutánní podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.
Uchovávejte injekční lahvičky v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Regeneron UK Limited
40 Bank Street
E14 5DS Londýn
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/09/582/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK ROZPOUŠTĚDLA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Rozpouštědlo pro Rilonacept Regeneron

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

5 ml

6. JINÉ

Voda na injekce.

Přípavek již není registrován

Přípavek již není registrován

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: Informace pro uživatele

Rilonacept Regeneron 80 mg/ml prášek pro přípravu injekčního roztoku s rozpouštědlem rilonaceptum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

Co naleznete v této příbalové informaci:

1. Co je přípravek Rilonacept Regeneron a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Rilonacept Regeneron užívat
3. Jak se přípravek Rilonacept Regeneron užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Rilonacept Regeneron uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Rilonacept Regeneron a k čemu se používá

Přípravek Rilonacept Regeneron se používá k léčbě dospělých osob a mladistvých ve věku 12 let a starších se závažnými symptomy familiárního chladem indukovaného autozánětlivého syndromu (FCAS) a Muckle-Wellsova syndromu (MWS).

Přípravek Rilonacept Regeneron patří do skupiny léků nazývaných inhibitory interleukinu. Přípravek Rilonacept Regeneron blokuje aktivitu látek včetně interleukinu 1 beta (IL-1 beta). U pacientů s CAPS tělo produkuje nadměrné množství IL-1 beta. To může vést k příznakům, jako je horečka, bolesti hlavy, únava, kožní vyrážka nebo bolesti kloubů a svalů. Bloádou aktivity IL-1 beta přípravek Rilonacept Regeneron dosáhne zlepšení těchto příznaků.

Pokud máte dotazy, jak přípravek Rilonacept Regeneron účinkuje nebo proč Vám byl tento lék předepsán, zeptejte se svého lékaře.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Rilonacept Regeneron užívat

Neužívejte přípravek Rilonacept Regeneron:

- jestliže jste alergický/á na rilonacept nebo na kteroukoli další složku tohoto léčivého přípravku (uvedené v bodě 6);
- jestliže máte aktivní závažnou infekci.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Rilonacept Regeneron se poradte se svým lékařem.

Měla(a) byste informovat lékaře, jestliže:

- máte infekci;

- máte tuberkulózu nebo jste byl(a) v blízkém kontaktu s někým, kdo má tuberkulózu;
- máte v anamnéze infekce, které se vracejí;
- plánujete libovolné očkování.

Děti a dospívající

Přípravek Rilonacept Regeneron se nedoporučuje dětem mladším 12 let.

Další léčivé přípravky a přípravek Rilonacept Regeneron

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Měl(a) byste informovat lékaře zejména tehdy, pokud užíváte níže uvedené léky:

- jiné léky, které blokují interleukin-1 jako např. anakinra nebo canakinumab;
- léky nazývané inhibitory tumor-nekrotizujícího faktoru (TNF) (jako např. etanercept, adalimumab nebo infliximab) používané převážně v léčbě revmatických a autoimunitních onemocnění;
- všechny léky užívané u chronických poruch, protože přípravek Rilonacept Regeneron může ovlivnit zpracování některých léků, jako je například warfarin (lék na ředění krve), játry. Může být zapotřebí, aby lékař provedl určitá vyšetření a dávku takových léků upravil.

Těhotenství a kojení

Přípravek Rilonacept Regeneron nebyl testován u těhotných žen a neměl by být používán během těhotenství pokud to není zcela nezbytné. Během užívání a minimálně šest týdnů po podání poslední dávky přípravku Rilonacept Regeneron nesmíte otěhotnět a musíte používat vhodnou antikoncepci. Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Bezpečnost přípravku Rilonacept Regeneron u kojících žen není známa. Pokud kojíte, poraďte se se svým lékařem předtím, než začnete přípravek Rilonacept Regeneron užívat.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Některé příznaky spojené s CAPS nebo s léčbou přípravkem Rilonacept Regeneron, jako jsou pocity točení hlavy (známé jako závratě), mohou ovlivnit Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pokud pociťujete točení hlavy, neřídte ani nepoužívejte žádné nástroje nebo stroje, dokud se opět nebudete cítit normálně.

Poraďte se se svým lékařem, zdravotní sestrou nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék.

3. Jak se přípravek Rilonacept Regeneron užívá

Vždy užívejte tento léčivý přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Přípravek Rilonacept Regeneron je určen pro subkutánní podávání. To znamená, že je podáván injekcí krátkou jehlou do tukové tkáně těsně pod kůži.

Jaká dávka přípravku Rilonacept Regeneron se užívá

Dospělí (včetně osob ve vyšším věku)

- Počáteční dávka je 2 injekce po 2 mililitrech (ml) roztoku podávaná stejný den na 2 různá místa těla.
- Poté je doporučená dávka 1 injekce po 2 ml podávaná jednou týdně.

Mladiství (ve věku 12 až 17 let)

Dávka závisí na tělesné hmotnosti pacienta a bude se pro každého pacienta lišit. Lékař vám sdělí jakou dávku přípravku máte užívat.

- Počáteční dávka je 4,4 miligramu na kilogram tělesné hmotnosti, až do dávky 320 miligramů (mg), aplikovaná jako jedna nebo dvě injekce.
- Poté je doporučená dávka 2,2 miligramů na kilogram, až do dávky 160 mg, aplikovaná jednou týdně vždy ve stejný den v týdnu.

V obou případech Vám lékař vypočítá odpovídající objem pro injekci. Může být zapotřebí dávku přípravku Rilonacept Regeneron upravit podle růstu dítěte. Před jakoukoliv úpravou dávky se poraďte se svým lékařem.

Jak injikovat přípravek Rilonacept Regeneron

Přípravek Rilonacept Regeneron je podáván injekcí pod kůži (subkutánně). První injekce přípravku Rilonacept Regeneron by měla být podávána pod dohledem školeného zdravotníka. Vy nebo Váš pečovatel budete patřičně poučen(a) o tom, jak promíchat prášek (rozpuštění pro přípravu roztoku), připravit dávku a podávat injekci.

Přečtěte si část „NÁVOD K POUŽITÍ PRÁŠKU RILONACEPT REGENERON PRO PŘÍPRAVU ROZTOKU PRO INJEKČNÍ PODÁNÍ“ na konci této příbalové informace. Pokud máte dotazy, obraťte se na svého lékaře, zdravotní sestru nebo lékárníka.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Rilonacept Regeneron, než jste měl(a)

Pokud si náhodně aplikujete větší než doporučenou dávku přípravku Rilonacept Regeneron, měl(a) byste ihned kontaktovat lékaře.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Rilonacept Regeneron

Jestliže jste zapomněl(a) aplikovat dávku přípravku Rilonacept Regeneron a vzpomenete si během pár dnů, aplikujte injekci hned, jak si vzpomenete. Příští dávka by měla být podána podle následujícího pravidelného plánu. Neaplikujte si dvojitou dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Neaplikujte si přípravek Rilonacept Regeneron častěji než jednou týdně.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento léčivý přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Musíte okamžitě informovat svého lékaře, jestliže se při používání přípravku Rilonacept Regeneron objeví kterýkoliv z následujících závažných nežádoucích účinků:

- **Závažné infekce.** Okamžitě informujte lékaře, jestliže se u Vás projeví příznaky infekce při léčení přípravkem Rilonacept Regeneron, jako je:
 - horečka trvající déle než 3 dny nebo jakékoliv příznaky možná související s infekcí, jako je dlouhotrvající kašel, dlouhotrvající bolest hlavy nebo lokalizované zarudnutí, zvýšená lokální teplota nebo otok kůže.

Pokud se u Vás rozvine závažná infekce, musíte léčbu přípravkem Rilonacept Regeneron ukončit.

- **Alergické reakce.** Jestliže se u Vás projeví příznaky alergické reakce (přecitlivělosti) během léčby přípravkem Rilonacept Regeneron (například pocit tlaku na hrudi, sípání, obtížné dýchání, výrazné točení hlavy nebo závratě, otok rtů nebo vyrážka během či po aplikaci), přestaňte přípravek Rilonacept Regeneron užívat a okamžitě informujte svého lékaře.

Velmi časté nežádoucí účinky (postihují 1 nebo více uživatelů z 10)

- reakce v místě injekce (například zarudnutí, otok, svědění a podlitiny v místě injekce);
- infekce horních cest dýchacích;
- infekce dutin;

- bolesti hlavy.

Časté nežádoucí účinky (postihují 1 až 10 uživatelů ze 100)

- virové infekce;
- bronchitida;
- kožní, oční nebo ušní infekce;
- unavenost (vyčerpání);
- zvýšený krevní tlak;
- zápal plic;
- žaludeční/střevní infekce;
- závratě;
- návaly a zarudnutí;
- alergická reakce;
- úzkost;
- nespavost (insomnie).

Méně časté nežádoucí účinky (postihují 1 až 10 uživatelů z 1000)

- meningitida;
- zánět oka (zánět oční duhovky).

Mohou také nastat změny krevní hladiny cholesterolu nebo krevního obrazu. Budou sledovány lékařem.

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

5. Jak přípravek Rilonacept Regeneron uchovávat

Tento léčivý přípravek uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

Tento léčivý přípravek nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabici a štítku injekční lahvičky za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičky v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Po přípravě roztoku přípravku Rilonacept Regeneron je nejlepší, jestliže je použit ihned, protože neobsahuje konzervační prostředek. Pokud je zapotřebí, přípravek může být uchováván při pokojové teplotě, ale je nutné jej použít do 3 hodin po smíchání.

Roztok je viskózní, čirý a bezbarvý až světle žlutý. Roztok je nutné před injekcí pečlivě prohlédnout, zda není zabarven nebo neobsahuje částice. Pokud je roztok zabarven nebo obsahuje částice, přípravek nesmí být použit.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Rilonacept Regeneron obsahuje

- Léčivou látkou je rilonacept. Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje 220 mg rilonaceptum.

Po rekonstituci 1 ml roztoku obsahuje 80 mg rilonaceptum.

- Pomocnými látkami v prášku jsou glycin, arginin-hydrochlorid, histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, makrogol 3350 a sacharóza. Rozpouštědlo je voda na injekce.

Jak přípravek Rilonacept Regeneron vypadá a co obsahuje toto balení

- Přípravek Rilonacept Regeneron je poskytován jako prášek pro přípravu injekčního roztoku ve skleněné lahvičce. Prášek je bílý až téměř bílý.
- Rozpouštědlo je poskytováno v 5ml průhledné plastové (LDPE) injekční lahvičce obsahující 5 ml vody na injekce. Rozpouštědlo je bezbarvá tekutina.

Každé balení obsahuje:

4 injekční lahvičky s práškem pro přípravu injekčního roztoku
4 injekční lahvičky s rozpouštědlem
8 stříkaček o objemu 3 ml na jedno použití
8 jednorázových injekčních jehel s kalibrem 27x0,5 palce (13 mm)

Držitel rozhodnutí o registraci

Regeneron UK Limited
40 Bank Street
E14 5DS Londýn
Velká Británie

Výrobce

Brecon Pharmaceuticals Ltd
Wye Valley Business Park
Hay-on-Wye
HR3 5PG Hereford
Velká Británie

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Tomuto léčivému přípravku bylo uděleno tzv. podmíněné schválení. Znamená to, že informace o tomto přípravku budou přibývat.

Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tato příbalová informace bude podle potřeby aktualizována.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.

Na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky je tato příbalová informace k dispozici ve všech úředních jazycích EU/EHP.

NÁVOD K POUŽITÍ PRÁŠKU RILONACEPT REGENERON K PŘÍPRAVĚ ROZTOKU PRO INJEKČNÍ PODÁNÍ

Viz také bod 3, „**Jak se přípravek Rilonacept Regeneron užívá**“.

Než začnete připravovat roztok, přečtěte si pečlivě tyto pokyny.

Potřebné pomůcky:

V každém balení dávky přípravku Rilonacept Regeneron jsou obsaženy následující položky:

- 8 sterilních jednorázových injekčních stříkaček o objemu 3 ml;
- 8 sterilních jednorázových jehel (27 G, 0,5 palce);
- 4 lahvičky prášku Rilonacept Regeneron;
- 4 lahvičky sterilní vody (rozpouštědlo).

Rovněž si budete muset od svého lékárníka zajistit následující položky, které nejsou součástí balení dávky přípravku Rilonacept Regeneron:

- alkoholové dezinfekční tampony;
- gázové čtverce;
- nádoba odolná proti probodnutí pro likvidaci použitých jehel, stříkaček a lahviček.

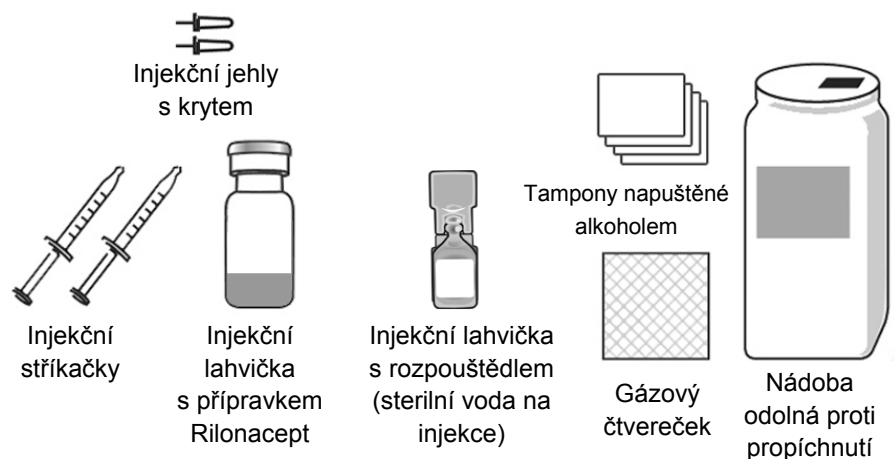
Tyto potřeby si vyžádejte u svého lékárníka.

Obecné pokyny pro injekční podávání přípravku Rilonacept Regeneron:

- Zkontrolujte datum spotřeby (měsíc a rok) na krabičce a na lahvičce přípravku Rilonacept Regeneron. Datum je uvedeno na štítku lahvičky a na obalu za „EXP“. Nepoužívejte přípravek Rilonacept Regeneron po uplynutí doby spotřeby. Datum spotřeby se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Nedotýkejte se rukama jehel ani pryžové zátky lahvičky s přípravkem Rilonacept Regeneron. Pokud se pryžové zátky dotknete, očistěte ji alkoholovým dezinfekčním tamponem.
- Pokud se dotknete jehly nebo se jehlou dotknete jakéhokoli povrchu, celou stříkačku vyhodte do nádoby odolné proti probodnutí a vezměte si novou stříkačku.
- Jehly a stříkačky nepoužívejte opakovaně.
- V rámci ochrany vás a dalších osob před možným zraněním jehlou je velmi důležité vyhodit ihned po použití všechny stříkačky i s připojenou jehlou do nádoby odolné proti probodnutí. **Jehlu znovu nezakrývejte.**

KROK 1: Příprava injekce

1. Důkladně si umyjte ruce.
2. Položte na čistý rovný povrch následující předměty (viz obrázek 1):
 - 2 sterilní jednorázové injekční stříkačky o objemu 3 ml
 - jedna se použije pro přidání sterilní vody (rozpouštědla) k prášku Rilonacept Regeneron
 - jedna se použije pro injekci
 - 2 sterilní injekční jehly na jedno použití (půlpalcové s kalibrem 27)
 - jedna se použije pro přidání sterilní vody (rozpouštědla) k prášku přípravku Rilonacept Regeneron
 - jedna se použije pro injekci
 - 1 lahvička prášku Rilonacept Regeneron
 - 1 lahvička sterilní vody (rozpouštědlo)
 - 3 tampony napuštěné alkoholem
 - 1 gázový čtvereček
 - 1 nádobu odolnou proti propíchnutí pro likvidaci použitých jehel, stříkaček a injekčních lahviček



Obrázek 1

KROK 2: Příprava lahvičky s práškem Rilonacept Regeneron

1. Odstraňte uzávěr z umělé hmoty z lahvičky s přípravkem Rilonacept Regeneron.
2. Očistěte horní povrch lahvičky s přípravkem Rilonacept Regeneron novým, nepoužitým alkoholovým tamponem, horní povrch otřete jedním směrem.
3. Injekční lahvičku odložte stranou.

KROK 3: Naplnění stříkačky sterilní vodou na injekce (rozpouštědlem)

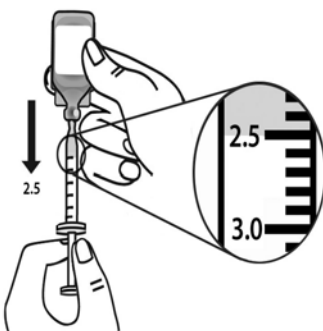
1. Odломte plastový chránič na horní části lahvičky obsahující sterilní vodu na injekce (rozpouštědlo).
2. Održením chlopní otevřete obal, který obsahuje injekční jehlu s kalibrem 27. Uložte jehlu opatřenou krytem na čistý povrch. Održením chlopní otevřete obal, který obsahuje injekční stříkačku.

3. Spojte odkrytou horní část lahvičky se sterilní vodou s horní částí stříkačky zasunutím stříkačky krouživým pohybem do lahvičky se sterilní vodou (rozpouštědlem) (viz obrázek 2).



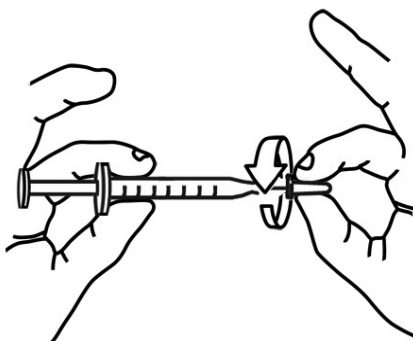
Obrázek 2

4. Držte lahvičku se sterilní vodou (rozpouštědlem) v jedné ruce a stříkačku uchopte druhou rukou. Opatrně otočte lahvičku dnem vzhůru. Držte stříkačku v úrovni očí a pomalu zatáhněte píst stříkačky na rysku 2,5 ml, aby se sterilní voda (rozpouštědlo) natáhla z lahvičky do stříkačky (viz obrázek 3).



Obrázek 3

5. Oddělte lahvičku od stříkačky. Držte válec stříkačky jednou rukou a krouživým pohybem nasadíte druhou rukou injekční jehlu s kalibrem 27 na špičku stříkačky, dokud těsně nedoléhá (viz obrázek 4).



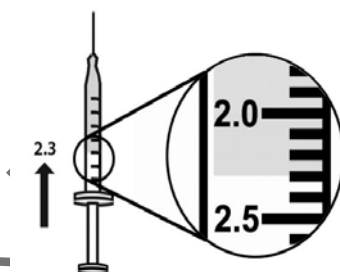
Obrázek 4

6. Otočte stříkačku tak, že jehla míří přímo nahoru. Tahem v přímém směru sejměte kryt jehly. Při vytahování nekrčte krytem ani jehlou. Jemně poklepejte na stříkačku, dokud se vzduchové bubliny nepřemístí do horní části stříkačky (viz obrázek 5).



Obrázek 5

7. Nasměrujte stříkačku a jehlu kolmo nahoru. Sterilní voda by měla dosahovat rysky 2,3 ml (viz obrázek 6). Pokud je v injekční stříkačce více sterilní vody, tlakem na píst ji vytlačte právě tolik, aby její hladina dosahovala rysky 2,3 ml.

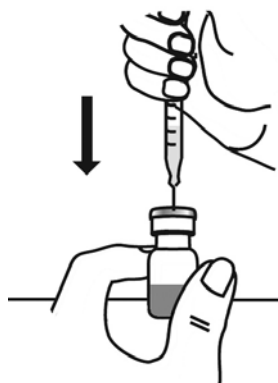


Obrázek 6

KROK 4: Rozpuštění prášku Rilonacept Regeneron pomocí sterilní vody na injekce (rozpouštědlo)

1. Jednou rukou držte lahvičku s práškem Rilonacept Regeneron na pevném povrchu.

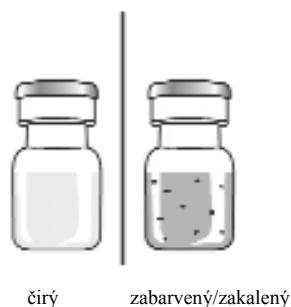
2. Druhou rukou uchopte stříkačku se sterilní vodou (rozpouštědlem) a pomalu protlačte jehlu dolů středem pryžové zátky lahvičky s práškem Rilonacept Regeneron. Zatlačte píst stříkačky zcela dolů, aby se sterilní voda (rozpouštědlo) dostala ze stříkačky do lahvičky (viz obrázek 7).



Obrázek 7

3. Odstraňte stříkačku a jehlu ze zátky a vyhoďte stříkačku s připojenou jehlou a lahvičku se sterilní vodou (rozpouštědlem) do nádoby odolné proti propíchnutí. Nezkoušejte vracet kryt jehly zpět na jehlu.
4. Držte lahvičku obsahující směs prášku a sterilní vody (rozpouštědla) šikmo (ne kolmo) mezi palcem a prsty na horní a spodní straně lahvičky a přibližně 1 minutu rychle třepajte lahvičkou tam a zpět (ze strany na stranu).
5. Odložte lahvičku na stůl a ponechte přibližně 1 minutu lahvičku stát.
6. Ujistěte se, že lahvička neobsahuje žádné částice ani shluky prášku, který se nerozpustil.
7. Pokud se prášek zcela nerozpustil, třepajte rychle lahvičkou tam a zpět dalších 30 vteřin. Ponechte lahvičku stát přibližně 1 minutu.
8. Opakujte krok 7, dokud není prášek úplně rozpuštěn a dokud není roztok čirý.
9. Rozpuštěný roztok přípravku Rilonacept Regeneron by měla být hustá čirá tekutina, bezbarvá až světle žluté barvy. Nepoužívejte roztok, pokud je jinak zbarvený nebo zakalený nebo pokud obsahuje malé částice (viz obrázek 8).

POZNÁMKA: Vždy kontaktujte vaši lékárnu a oznamte, když rozpuštěný přípravek Rilonacept Regeneron změní barvu nebo obsahuje částice.

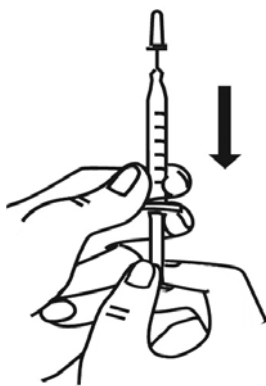


Obrázek 8

10. Po rozpuštění prášku Rilonacept Regeneron ve sterilní vodě (rozpouštědle) je nejlepší ihned přejít k dalšímu kroku a aplikovat léčivý přípravek. Pokud je to nutné, přípravek může být uchováván při pokojové teplotě (20 až 25 °C) maximálně po dobu 3 hodin. Chraňte přípravek Rilonacept Regeneron před světlem.

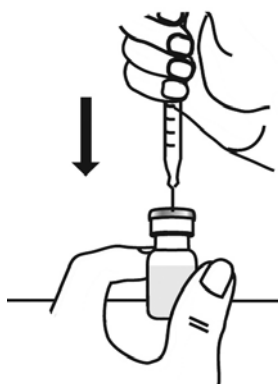
KROK 5: Příprava injekce

1. Držte lahvičku s roztokem na pevném povrchu a otřete horní stranu lahvičky novým alkoholovým tamponem.
2. Otevřete obal nové, sterilní jednorázové jehly a nové jednorázové stříkačky. Bezpečně jehlu připojte ke stříkačce (kryt přitom nechejte nasazený).
3. Držte stříkačku kolmo vzhůru v úrovni očí. Ponechte kryt jehly nasazený a zatáhněte za píst stříkačky až po rysku označující objem roztoku, který vám předepsal lékař. Tímto se stříkačka naplní vzduchem (viz obrázek 9).



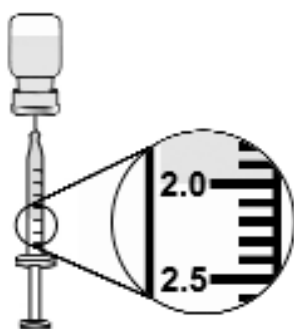
Obrázek 9

4. Odstraňte kryt injekční jehly a dávejte pozor, abyste se nedotkl(a) jehly. Držte lahvičku na rovném povrchu a pomalu protlačte jehlu přímo dolů zátkou. Stlačte píst dolů a vstříkněte všechnen vzduch do lahvičky (viz obrázek 10).



Obrázek 10

5. Držte lahvičku v jedné ruce a stříkačku uchopte druhou rukou a pečlivě otočte lahvičku dnem vzhůru, takže hrot jehly míří přímo nahoru. Držte lahvičku v úrovni očí.
6. Udržujte špičku jehly v tekutině a pomalu vytahujte píst ke značce na stříkačce, která odpovídá množství léčiva předepsaného lékařem (viz obrázek 11).



Obrázek 11

7. Poklepejte na stříkačku, aby se vzduchové bubliny dostaly do horní části stříkačky. Poté pomalu a jemně zatlačte na píst a vytlačte veškerý vzduch přes jehlu.
8. Zkontrolujte a ověřte si, že máte v injekční stříkačce množství léku předepsané lékařem.
9. Vyhod'te lahvičku do nádoby odolné proti propíchnutí, i když v lahvičce zůstalo trochu léku. Nepoužívejte nikdy lahvičku s přípravkem Rilonacept Regeneron vícekrát než jednou.
10. Držte injekční stříkačku s jehlou v ruce připravené pro podání injekce. Nedotýkejte se rukou injekční jehly a nedovolte ani, aby se jehla dostala do styku s nějakým povrchem. Pokračujte s injekcí podle kroku 6 popsaného níže.

KROK 6: Podávání injekce

1. Přípravek Rilonacept Regeneron se podává do tkáně přímo pod vrstvu kůže. Není zamýšlen k podávání kamkoliv do svalu, žíly nebo tepny.

Místa aplikace

Pokaždé podávejte injekci na jiné místo, abyste udržoval(a) svou kůži ve zdravém stavu.

Obměňování míst injekce napomáhá zabránit podráždění kůže a umožňuje lepší vstřebávání léku. Zeptejte se svého lékaře na vše, co potřebujete vědět o střídání míst injekce.

- Nepodávejte injekce do kůže, která je citlivá, zarudlá nebo zatvrdlá. Pokud je oblast citlivá nebo cítíte zatvrdlinu, zvolte jiné místo pro injekci, dokud citlivost nebo „zatvrdnutí“ nevytizí.
- Oznamte svému lékaři všechny kožní reakce včetně zarudnutí, otoku nebo zatvrdnutí kůže.
- Oblasti, kde můžete podávat injekce přípravku Rilonacept Regeneron, zahrnují levou a pravou stranu břicha a levé a pravé stehno. Pokud Vám injekci podává někdo jiný, může být pro podání injekce také použita horní část paže (viz obrázek 12).

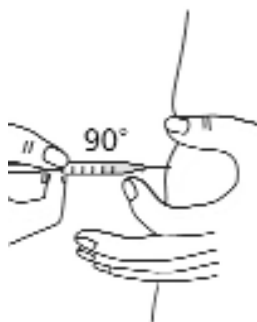
(Nepodávejte injekce v oblasti přibližně 5 cm kolem pupku.)



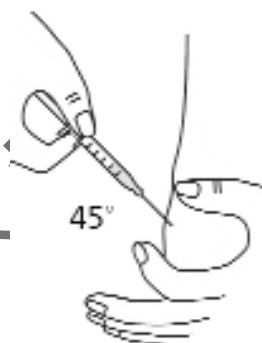
Obrázek 12

2. Zvolte si oblast injekce. Očistěte oblast kruhovým pohybem novým alkoholovým tamponem. Začněte uprostřed místa a směřujte vně. Ponechte alkohol zcela uschnout na vzduchu. Tohoto místa se před podáním injekce již nedotýkejte.
3. Držte stříkačku v jedné ruce, například jako byste držel(a) tužku.
4. Druhou rukou jemně stiskněte kožní záhyb v očištěném místě pro injekci.

5. Pro zavedení injekční jehly přímo do kůže (úhel 90°) použijte rychlý pohyb „jako hod šipkou“ (viz obrázek 13a). Při zavádění jehly do kůže netlačte na píst. U malých dětí nebo osob s malým množstvím tuku pod kůží můžete třeba držet injekční stříkačku a jehlu v úhlu 45° (viz obrázek 13b).



Obrázek 13a (dospělí)



Obrázek 13b (malé děti, hubení pacienti)

6. Poté, co je injekční jehla zcela v kůži, uvolněte kůži, kterou jste tiskl(a).
7. Volnou rukou držte injekční stříkačku u konce. Jemně vytáhněte píst. Pokud do stříkačky vstoupí krev, jehla pronikla do krevní cévy. Odstraňte injekční jehlu, stříkačku a jehlu zahod'te. Začněte znovu od „KROKU 1: Příprava injekce“ s použitím čerstvého materiálu.
8. Pokud se žádná krev neobjeví, vstříkněte všechn lék ze stříkačky pomalou stabilní rychlostí stlačením pístu úplně dolů. Vstříknout celou dávku může trvat až 30 vteřin.
9. Vytáhněte jehlu z kůže a po dobu několika vteřin přidržte v místě injekce kus sterilní gázy.
10. Nevracejte kryt na injekční jehlu. Vyhod'te lahvičky, použité stříkačky a jehly do nádoby odolné proti propíchnutí. Nádoby nerecyklujte. Nevyhazujte lahvičky, jehly nebo stříkačky do domácího odpadu.

11. Udržujte nádobu odolnou proti propíchnutí mimo dosah dětí. Když je nádoba zaplněna přibližně ze dvou třetin, zlikvidujte ji podle instrukcí svého lékaře nebo lékárníka.
12. Použité tampony napuštěné alkoholem mohou být zahozeny do domácího odpadu.

Přípavek již není registrován

Následující informace je určena pouze pro zdravotnické pracovníky a je k dispozici v podobě Odtrhávacího letáku :

Indikace

Přípravek Rilonacept Regeneron je indikován pro léčbu periodických syndromů asociovaných s kryopyrinem (CAPS) se závažnými symptomy, včetně familiárního chladem indukovaného autozánětlivého syndromu (FCAS) a Muckle-Wellsova syndromu (MWS), u dospělých osob a dětí ve věku 12 let a starších.

Dávkování

Dospělí

Léčba u dospělých osob by měla být zahájena zaváděcí dávkou 320 mg. S dávkováním je třeba pokračovat injekcí 160 mg jednou týdně. Přípravek Rilonacept Regeneron by neměl být podáván častěji než jednou týdně.

Pediatrická populace (ve věku 12 až 17 let)

Léčba by měla být zahájena zaváděcí dávkou 4,4 mg/kg, až do maxima 320 mg. S dávkováním je třeba pokračovat injekcí 2,2 mg/kg jednou týdně, až do maxima 160 mg (viz tabulka 1). Dávkování u dětí musí být upraveno podle růstu dítěte. Je nutné informovat pacienta nebo pečovatele, aby se poradil s ošetřujícím lékařem před úpravou dávky. Zkušenosti s podáváním u dětí jsou omezené. V klinickém programu pro CAPS bylo léčeno 8 mladistvých ve věku 12-17 let po dobu až 18 měsíců.

Pediatrická populace (do věku 12 let)

O podávání přípravku Rilonacept Regeneron dětem s CAPS do věku 12 let nejsou k dispozici žádné údaje, proto se v této pediatrické věkové skupině nedoporučuje.

Osoby vyššího věku (ve věku 65 let nebo starší)

Dostupné údaje ukazují, že úprava dávky z důvodů vyššího věku není vyžadována. Nicméně klinické zkušenosti u pacientů nad 65 let jsou omezené, doporučuje se tedy opatrnost.

Selhání ledvin

U pacientů s mírným, středně závažným nebo závažným selháním ledvin nebo s terminálním selháním ledvin není vyžadována žádná úprava dávky. Nicméně klinické zkušenosti u těchto pacientů jsou omezené.

Selhání jater

Přípravek Rilonacept Regeneron nebyl studován u pacientů se selháním jater.

Způsob podání

Přípravek Rilonacept Regeneron je pouze pro subkutánní podání. Není určen pro intravenózní nebo intramuskulární podání.

Nasycovací dávka pro dospělé osoby by měla být podávána jako dvě subkutánní injekce po 2 ml (celkem 320 mg rilonaceptu) podané v jeden den na různá místa. Další dávky jsou podávány jako subkutánní injekce po 2 ml (160 mg rilonaceptu) jednou týdně.

U pediatrických pacientů je dávka aplikována jako jedna nebo dvě subkutánní injekce (u zaváděcí dávky) s maximálním objemem jedné injekce 2 ml.

Pro usnadnění je odpovídající objem dávky pro každotýdenní injekci pro pediatrické pacienty uveden v následující tabulce 1.

Tabulka 1: objem dávky přípravku Rilonacept Regeneron (po rekonstituci) podle tělesné hmotnosti pro pediatrické pacienty ve věku 12-17 let

Rozsah hmotnosti (kg)	Objem dávky (ml)
23,6 až 27,2	0,7
27,3 až 30,8	0,8
30,9 až 34,4	0,9
34,5 až 38,1	1
38,2 až 41,7	1,1
41,8 až 45,4	1,2
45,5 až 49,0	1,3
49,1 až 52,6	1,4
52,7 až 56,3	1,5
56,4 až 59,9	1,6
60,0 až 63,5	1,7
63,6 až 67,2	1,8
67,3 až 70,8	1,9
70,9 nebo více	2

Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičky v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Pokud je po rekonstituci zapotřebí, přípravek může být uchováván při pokojové teplotě, ale je nutné jej použít do 3 hodin po rekonstituci, protože neobsahuje konzervační prostředek.

Návod pro rekonstituci a podávání

Návod pro rekonstituci

Před podáváním je nutné rekonstituovat Rilonacept Regeneron prášek 2,3 ml rozpouštědla (vody na injekce) při použití aseptické techniky.

2,3 ml rozpouštědla je třeba odebrat z injekční lahvičky s rozpouštědlem připojené přímo ke 3 ml injekční stříkačce a pak injikovat do injekční lahvičky s práškem pro rekonstituci pomocí injekční jehly s kalibrem 27 x 0,5 palce (13 mm) (pro dosažení konečného objemu po rekonstituci 2,75 ml). Injekční jehla a stříkačka použité pro rekonstituci rozpouštědlem by pak měly být zlikvidovány a nemají být použity pro subkutánní injekce. Po přidání rozpouštědla je třeba obsah injekční lahvičky rekonstituovat třepáním injekční lahvičky po dobu přibližně jedné minuty, a pak ponechat jednu minutu stát. Výsledný roztok o koncentraci 80 mg/ml je postačující k tomu, aby umožnil odebrat objem až 2 ml pro subkutánní podání.

Rekonstituovaný roztok je viskózní, čirý a bezbarvý až světle žlutý. Rekonstituovaný roztok je nutné před injekcí pečlivě prohlédnout, zda není zabarven nebo neobsahuje částice. Pokud je roztok zabarven nebo obsahuje částice, přípravek nesmí být použit.

Návod pro podávání

Při použití aseptické techniky by měl být novou půlpalcovou injekční jehlou s kalibrem 27 připojenou k nové 3 ml injekční stříkačce pro subkutánní injekci odebrán doporučený objem dávky, až 2 ml (160 mg) roztoku.

Je nutné střídát místa pro subkutánní injekci, jako je například břicho, stehno nebo nadloktí. Injekce by neměly být nikdy aplikovány do míst, která jsou pohmožděná, zarudlá, citlivá nebo zatvrdlá.

První podávání přípravku Rilonacept Regeneron pacientem nebo pečovatelem by mělo být prováděno pod dohledem školeného zdravotníka. Pro následnou autoaplikaci je nutné poskytnout pacientům náležité poučení o správné injekční technice a ujistit se, že pacienti jsou schopni tuto techniku aplikovat.

Likvidace přípravku

Každá injekční lahvička by měla být použita pouze jednorázově. Injekční lahvička by měla být po odebrání roztoku zlikvidována.

Pacienty nebo jejich pečovatele je nutné poučit o vhodném postupu likvidace injekčních lahviček, jehel a stříkaček.

Přípavek již není registrován