

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

BILAG I
PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rilonacept Regeneron 80 mg/ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert hætteglas med pulver indeholder 220 mg rilonacept. Efter rekonstitution indeholder hver ml opløsning 80 mg rilonacept.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning.

Pulveret er hvidt til råhvidt.

Solvensen er en klar, farveløs opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Rilonacept Regeneron er indiceret til behandling af kryopyrin-associerede periodiske syndromer (CAPS) med svære symptomer, herunder familiært kulde autoinflammatorisk syndrom (FCAS) og Muckle-Wells syndrom (MWS) hos voksne og børn i alderen 12 år og derover.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Behandlingen bør påbegyndes og superviseres af en speciallæge med erfaring i diagnosticering og behandling af CAPS.

Efter passende træning i den korrekte injektionsteknik kan patienter selv injicere Rilonacept Regeneron, hvis deres læge bedømmer, at det er hensigtsmæssigt, og med den nødvendige lægelige opfølgning.

Dosering

Voksne

Behandling hos voksne bør indledes med en støddosis på 320 mg. Doseringen bør fortsætte med en ugentlig injektion på 160 mg. Rilonacept Regeneron bør ikke gives hyppigere end én gang om ugen.

Pædiatrisk population (12 til 17 år)

Behandlingen bør indledes med en støddosis på 4,4 mg/kg op til et maksimum på 320 mg. Doseringen bør fortsættes med en ugentlig injektion på 2,2 mg/kg op til et maksimum på 160 mg (se Tabel 1). Dosis til børn skal justeres i takt med, at barnet vokser. Patienten eller den patientansvarlige bør rådes til at konsultere den behandlende læge, før dosis justeres. Erfaring med behandling af børn er begrænset. I det kliniske program for CAPS, blev 8 unge i alderen 12-17 år behandlet i op til 18 måneder.

Pædiatrisk population (op til 12 år)

Der findes ingen data for anvendelsen af Rilonacept Regeneron hos børn under 12 år med CAPS. Derfor anbefales det ikke i denne pædiatriske aldersgruppe.

Ældre (65 år og derover)

De foreliggende data indikerer, at dosisjustering på grund af fremskreden alder ikke er nødvendig. Klinisk erfaring hos patienter over 65 år er dog begrænset, hvorfor forsigtighed anbefales (se pkt. 5.1).

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let, moderat eller svært nedsat nyrefunktion eller med nyresygdom i slutstadiet. Klinisk erfaring hos sådanne patienter er dog begrænset.

Nedsat leverfunktion

Rilonacept Regeneron er ikke undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion.

Administration

Rilonacept Regeneron er kun til subkutan anvendelse. Det er ikke beregnet til intravenøs eller intramuskulær anvendelse.

For vejledning i rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

Støddosis til voksne bør administreres som to 2 ml subkutane injektioner (i alt 320 mg rilonacept), som gives på samme dag på forskellige steder. De efterfølgende doser administreres som en subkutan injektion på 2 ml (160 mg rilonacept) én gang om ugen.

Hos pædiatriske patienter gives dosis som en eller to (til støddosis) subkutane injektioner, med et maksimalt enkelt-injektionsvolumen på 2 ml.

For at gøre det enkelt vises det tilsvarende dosisvolumen for ugentlige injektioner hos pædiatriske patienter i nedenstående Tabel 1.

Tabel 1: Rilonacept Regeneron dosisvolumen (efter rekonstitution) som funktion af kropsvægt for pædiatriske patienter i alderen 12-17 år.

Vægtinterval (kg)	Dosisvolumen (ml)
23,6 til 27,2	0,7
27,3 til 30,8	0,8
30,9 til 34,4	0,9
34,5 til 38,1	1
38,2 til 41,7	1,1
41,8 til 45,4	1,2
45,5 til 49,0	1,3
49,1 til 52,6	1,4
52,7 til 56,3	1,5
56,4 til 59,9	1,6
60,0 til 63,5	1,7
63,6 til 67,2	1,8
67,3 til 70,8	1,9
70,9 eller derover	2

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for rilonacept eller over for et eller flere af hjælpestofferne. Aktive, svære infektioner (se pkt. 4.4).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Svære infektioner

Interleukin-1 (IL-1)-blokade kan gribe ind i immunforsvaret mod infektioner. Svære, livstruende infektioner er blevet indberettet, men er ikke almindelige hos patienter, der tager Rilonacept Regeneron.

I en *open-label* forlængelsesperiode i en klinisk undersøgelse udviklede en patient bakteriel meningitis og døde. Rilonacept Regeneron bør seponeres, hvis en patient udvikler en alvorlig infektion. Behandling bør ikke påbegyndes hos patienter med en aktiv eller kronisk infektion (se pkt. 4.3). Desuden bør læger udvise forsigtighed, når Rilonacept Regeneron administreres til patienter med gentagne infektioner i anamnesen, eller med underliggende tilstande, der kan gøre patienterne sårbare over for infektioner.

Da Rilonacept Regeneron dæmper det inflammatoriske respons, kræves der årvågenhed for at udelukke underliggende infektioner hos patienter, der ikke er raske.

Tumornekrosefaktor (TNF)-hæmmere er blevet associeret med en forhøjet risiko for reaktivering af latent tuberkulose (TB). Det vides ikke, om anvendelsen af IL-1-hæmmere såsom rilonacept forøger risikoen for genaktivering af TB eller for opportunistiske infektioner. Før behandling med Rilonacept Regeneron påbegyndes, skal alle patienter evalueres for både aktiv og inaktiv (latent) tuberkulose.

Ikke anbefalede kombinationer

Kombinationen af Rilonacept Regeneron og TNF-hæmmere er ikke evalueret i kliniske undersøgelser. En forhøjet incidens af svære infektioner er blevet associeret med administration af en anden IL-1-hæmmer i kombination med en TNF-hæmmer.

Rilonacept Regeneron bør ikke anvendes i kombination med TNF-hæmmere pga. en forhøjet risiko for svære infektioner (se pkt. 4.5).

Samtidig anvendelse af Rilonacept Regeneron og andre IL-1-hæmmere anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Overfølsomhed

Selvom overfølsomhedsreaktioner, som er forbundet med Rilonacept Regeneron-behandlingen, ikke er set i det indledende kliniske program, skal administrationen standses straks og permanent, og relevant behandling startes, hvis en overfølsomhedsreaktion forekommer.

Risikoen for svære overfølsomhedsreaktioner, hvilket ikke er ualmindeligt ved brug af injicerbare proteiner, kan ikke udelukkes (se pkt. 4.3).

Immunogenicitet

Antistoffer mod rilonacepts receptordomæner blev detekteret i en ELISA-assay hos 35% af patienter (19 ud af 55), som blev behandlet i mindst 6 uger i den kliniske undersøgelse. Der var hverken korrelation mellem antistofaktivitet og klinisk effektivitet eller mellem antistofaktivitet og sikkerhed.

Neutropeni

Neutropeni (absolut neutrofilal [ANC] $< 1,5 \times 10^9/l$) er hyppigt observeret ved anvendelse af et andet lægemiddel, der hæmmer IL-1, i en anden patientpopulation (reumatoid arthritis) end CAPS.

Neutropeni var en almindelig observation hos patienter med reumatoid arthritis (ikke en godkendt anvendelse), som fik Rilonacept Regeneron administreret subkutan i kliniske undersøgelser. Ingen af disse patienter havde svære infektioner forbundet med neutropeni. Der blev observeret neutropeni hos CAPS-patienter, men det var ikke almindeligt, og antallet af undersøgte patienter var ikke stort. Behandling med Rilonacept Regeneron bør ikke påbegyndes hos patienter med neutropeni. Det anbefales, at neutrofilallet vurderes, før behandlingen påbegyndes, efter 1 til 2 måneder, og periodisk herefter under behandling med Rilonacept Regeneron. Hvis en patient bliver neutropen, bør ANC nøje monitoreres, og det bør overvejes at afbryde behandlingen.

Maligniteter

Indvirkningen af Rilonacept Regeneron-behandlingen på udvikling af maligniteter er ikke kendt. Behandling med immunsupprimerende midler, herunder Rilonacept Regeneron, kan dog resultere i en forhøjet risiko for maligniteter.

Vacciner

Levende vacciner bør ikke gives samtidigt med Rilonacept Regeneron (se pkt. 4.5). Før behandling med Rilonacept Regeneron indledes, bør voksne og pædiatriske patienter modtage alle de anbefalede relevante vaccinationer, herunder pneumokokvaccine og inaktiveret influenzavaccine.

Ændringer i lipidprofil

Patienter bør overvåges for ændringer i deres lipidprofiler og modtage medicinsk behandling, hvis det påkræves (se pkt. 4.8).

Mutation in NLRP3-genet

Alle forsøgsdeltagere i de kliniske undersøgelser havde en bekræftet mutation i NLRP3-genet. Effekten blev ikke evalueret hos patienter uden en bekræftet mutation i NLRP3-genet.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsundersøgelser.

Samtidig behandling med Rilonacept Regeneron og en TNF-hæmmer anbefales ikke (se pkt. 4.4), da en forhøjet incidens af svære infektioner er blevet associeret med administration af en anden IL-1-hæmmer i kombination med TNF-hæmmere.

Samtidig administration af Rilonacept Regeneron med andre IL-1-hæmmere er ikke blevet undersøgt, og anbefales derfor ikke.

Dannelsen af CYP450-enzymen undertrykkes af forhøjede niveauer af cytokiner under kronisk inflammation. Derfor forventes det, at dannelsen af CYP450-enzymen kan normaliseres efter administration af et molekyle, der binder til IL-1, såsom rilonacept. Dette er klinisk relevant for CYP450-substrater med et snævert terapeutisk indeks, hvor dosis justeres individuelt (f.eks. warfarin). Når behandling med Rilonacept Regeneron indledes, bør der udføres terapeutisk overvågning af effekten eller plasmaniveauerne hos patienter, som behandles med disse typer lægemidler, og det kan forekomme at den individuelle dosis af lægemidlet skal justeres efter behov.

Der foreligger ingen data for hverken effekterne af levende vaccination eller den sekundære infektionsoverførsel af levende vacciner hos patienter, som får Rilonacept Regeneron. Derfor bør levende vacciner ikke gives samtidigt med Rilonacept Regeneron, med mindre fordelene klart opvejer risici. Hvis vaccination med levende vacciner er indikeret efter start af behandling med Rilonacept Regeneron, anbefales det at vente i mindst 6 uger efter den sidste injektion af Rilonacept Regeneron og før den næste injektion (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Data for anvendelse af rilonacept til gravide er utilstrækkelige. Der er blevet udført reproduktionstoksicitetsundersøgelser i dyr, som ikke påviste nogen effekt på fertilitet eller føtal morfologi; en undersøgelse med drægtige aber viste dog reducerede niveauer af østrogen (se pkt. 5.3). Risikoen for fosteret/moderen kendes ikke. Kvinder bør anvende effektiv prævention under behandling med Rilonacept Regeneron og i op til 6 uger efter den sidste dosis. Kvinder, som er gravide eller ønsker at blive gravide, bør derfor kun behandles efter en grundig evaluering af risk/benefit-forholdet.

Amning

Det vides ikke, om rilonacept udskilles i modermælken hos mennesker eller dyr. En beslutning om at fortsætte/afbryde amning eller at fortsætte/afbryde behandling med Rilonacept Regeneron bør baseres på en afvejning af fordele ved amning for barnet og fordele ved behandling med Rilonacept Regeneron for kvinden.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner kan være hæmmet på grund af nogle CAPS-associerede symptomer. Patienter, som oplever vertigo under Rilonacept Regeneron-behandling, bør vente på at dette går helt væk, før der føres motorkøretøj eller betjenes maskiner.

4.8 Bivirkninger

De fleste behandlingsrelaterede bivirkninger i de kliniske undersøgelser blev klassificeret som reaktioner på injektionsstedet (injection site reactions, ISR'er), som ca. 50 % af patienterne i fase 3-undersøgelsen oplevede. De indberettede ISR'er var generelt af en mild til moderat sværhedsgrad. Ingen patienter trak sig ud af undersøgelsen pga. ISR'er.

Bivirkningerne ved Rilonacept Regeneron, som blev indberettet under fase 2/3-programmet hos i alt 109 patienter, hvoraf nogle blev behandlet i længere end 2 år, er opstillet herunder. Følgende hyppighedsfrekvenser anvendes: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$).

På grund af den lille patientpopulation, klassificeres en bivirkning, som indberettes hos 2 eller flere patienter som "almindelig".

Tabel 2: Bivirkninger med Rilonacept Regeneron hos patienter med CAPS

MedDRA Systemorganklasse	Bivirkning	Hyppighed
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Reaktioner på injektionsstedet, herunder erytem, blå mærker, pruritus, hævelse, inflammation, smerte, dermatitis, ødem, urticaria-vesikler	meget almindelig
	Træthed	almindelig
Infektioner og parasitære sygdomme	Infektion i de øvre luftveje, sinuitis	meget almindelig
	Bronkitis, gastroenteritis; virale infektioner; infektioner i hud, øjne og ører; lungebetændelse	almindelig
	Bakteriel meningitis	ikke almindelig
Undersøgelser	Forhøjet eosinofiltal	almindelig
Nervesystemet	Hovedpine	meget almindelig
	Svimmelhed	almindelig
Vaskulære sygdomme	Hypertension, rødmen	almindelig
Øre og labyrint	Vertigo	almindelig
Øjne	Iritis	ikke almindelig
Psykiske forstyrrelser	Angst, søvnløshed	almindelig
Immunsystemet	Overfølsomhed	almindelig

Infektioner og parasitære sygdomme

Under Del A af den pivotale undersøgelse (se pkt. 5.1) var incidensen af patienter, som indberettede infektioner, der af investigatoren blev anset som behandlingsrelateret, større med Rilonacept Regeneron (9 %) end med placebo (0 %). Under Del B, randomiseret behandlingsophør fra undersøgelsen, var incidensen af infektioner sammenlignelig hos patienter, der fik Rilonacept Regeneron (0 %) og patienter, der fik placebo (4 %). Del A af undersøgelsen blev indledt i vintermånederne, mens Del B hovedsageligt blev udført i sommermånederne.

I placebokontrollerede undersøgelser af forskellige patientpopulationer, der omfattede 336 patienter behandlet med rilonacept og 165 behandlet med placebo, var incidensen af infektioner hhv. 6,8 % og 3 % (0,44 pr. patientår for eksponering og 0,19 pr. patientår for eksponering), for rilonacept og placebo.

Svære infektioner

En patient i en open-label undersøgelse af CAPS døde efter at have udviklet sinusitis og bakteriel (*Streptococcus pneumoniae*) meningitis.

I en undersøgelse hos patienter med Stills sygdom, udviklede en patient en infektion med *Mycobacterium intracellulare* i albuen efter en intraartikulær injektion med glukokortikoider og efterfølgende lokal eksponering over for en mistænkt smittekilde med mykobakterier. I en undersøgelse hos patienter med reumatisk polymyalgi udviklede en patient bronkitis og sinusitis, hvilket resulterede i en hospitalsindlæggelse.

Blod og lymfesystem

Under den indledende placebo-kontrollerede del af den pivotale undersøgelse var gennemsnitsværdierne forhøjet for hæmoglobin og reduceret for neutrofiler og blodplader hos patienter, som blev behandlet med Rilonacept Regeneron. Disse ændringer blev ikke bedømt som værende klinisk signifikante, og skyldtes potentielt en reduktion i den kroniske inflammatoriske tilstand hos CAPS-patienter, med en samtidig reduktion i responset i den akutte fase.

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Hos patienter med CAPS, er den mest almindelige og regelmæssigt indberettede uønskede hændelse med forbindelse til behandlingen en reaktion på injektionsstedet (ISR). ISR'er omfattede erytem, hævelse, pruritus og blå mærker. De fleste ISR'er varede i en eller to dage. Ingen ISR'er blev bedømt som alvorlige under undersøgelser af patienter med CAPS, og ingen patienter afbrød deres deltagelse i undersøgelserne på grund af en ISR.

Immunogenicitet

Antistoffer mod rilonacepts receptordomæner blev detekteret i en ELISA-assay hos patienter med CAPS efter behandling med Rilonacept Regeneron i kliniske undersøgelser. 19 ud af 55 patienter (35 %), som fik Rilonacept Regeneron i mindst 6 uger, blev testet positive for behandlingsrelaterede bindende antistoffer, der opstod mindst en gang under behandlingen. Ud af de 19 patienter testede 7 positive ved den sidste vurdering (Uge 18 eller 24 i open-label forlængelsesperioden), og 5 patienter testede positive for neutraliserende antistoffer mindst én gang. Der var ingen korrelation mellem antistofaktivitet og klinisk effektivitet eller sikkerhed.

Disse data afspejler procentdelen af patienter med positive testresultater for antistoffer mod rilonacept i specifikke assays og er i høj grad afhængige af følsomheden og specificiteten af disse assays. Den observerede incidens af positiv antistofpåvisning kan påvirkes af adskillige faktorer, herunder følsomhed og specificitet af det pågældende assay, prøvehåndtering, samtidigt anvendte lægemidler og den underliggende sygdom. Af disse årsager kan det være misvisende at sammenligne incidensen af antistoffer mod rilonacept med incidensen af antistoffer mod andre lægemidler.

Ændringer i lipidparametre

Kolesterol- og lipidniveauer kan være reduceret hos patienter med kronisk inflammation. Patienter med CAPS, som blev behandlet med Rilonacept Regeneron, oplevede gennemsnitlige forhøjelser fra udgangspunktet af total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol og triglycerider på hhv. 19 mg/dl, 2 mg/dl, 10 mg/dl og 57 mg/dl, efter 6 ugers open-label behandling. Lægerne bør overvåge patienternes lipidprofiler (for eksempel efter 2-3 måneder) og overveje de nødvendige lipidsænkende behandlinger, baseret på kardiovaskulære risikofaktorer og aktuelle retningslinjer.

4.9 Overdosering

Der er ikke rapporteret tilfælde af overdosering. Den maksimale dosis lægemiddel, som det er sikkert at administrere, er ikke blevet bestemt.

Intravenøs administration af Rilonacept Regeneron i doser på op til 2000 mg om måneden i op til seks måneder hos en anden patientpopulation var generelt veltolereret. I en undersøgelse af osteoarthritis udviklede en patient forbigående neutropeni (absolut neutrofilantal $< 1 \times 10^9/l$), efter at have fået en

meget stor dosis (2000 mg). Maksimale ugentlige doser på op til 320 mg er blevet administreret subkutan i op til ca. 2 år eller mere hos et lille antal patienter med CAPS, og i op til 6 måneder hos patienter med reumatoid arthritis i kliniske undersøgelser, uden bevis for dosisbegrænsende toksiciteter.

I tilfælde af en overdosis, anbefales det, at patienten overvåges for kliniske tegn eller symptomer på bivirkninger, og at relevant symptomatisk behandling igangsættes straks.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Interleukinhæmmere, ATC-kode: L04AC04.

Dette lægemiddel er godkendt under "særlige omstændigheder". Det betyder, at det ikke har været muligt at opnå fuldstændig dokumentation for dette lægemiddel fordi det drejer sig om en sjælden sygdom. Det europæiske Lægemiddelagentur (EMA) vurderer hvert år ny information vedrørende lægemidlet, og produktresuméet vil om nødvendigt blive opdateret.

Virkemekanisme

Rilonacept er et dimerisk fusionsprotein, som består af de ligandbindende domæner af de ekstracellulære dele af human type I interleukin-1-receptoren (IL-1RI) og IL-1 receptoraccessorisk protein (IL-1RAcP) forbundet med Fc-delen af human IgG1. Rilonacept binder til og blokerer aktiviteten af cytokin IL-1 og binder til både IL-1 β og IL-1 α , som er de primære proinflammatoriske cytokiner, der er involveret i mange inflammatoriske sygdomme. Rilonacept binder også til endogene IL-1-receptorantagonister (IL-1ra), men med en mindre affinitet end IL-1 β eller IL-1 α .

Farmakodynamiske effekter

I kliniske undersøgelser udviser CAPS-patienter med en ukontrolleret overproduktion af IL-1 β et hurtigt respons på behandling med rilonacept, dvs. at laboratorieparametre som f.eks. C-reaktivt protein (CRP) og serum amyloid A (SAA)-niveauer, leukocytose og et forhøjet antal blodplader vender hurtigt tilbage til normalværdien.

Klinisk virkning og sikkerhed

Rilonacepts sikkerhed og virkning i forbindelse med behandling af CAPS, herunder patienter med FCAS, også kendt som familier kulde urticaria syndrom (FCUS), og MWS blev påvist i en randomiseret, dobbeltblindet, placebo-kontrolleret undersøgelse i to dele (A og B), der blev udført efter hinanden hos de samme patienter. Den del af undersøgelsen, som undersøgte virkning, inkluderede 47 patienter, hvoraf 44 havde en diagnose på FCAS og 3 havde en diagnose på MWS. Yderligere tolv patienter indgik i løbet af open-label forlængelsen (open label extension, OLE), hvor effektdata blev indsamlet, 8 voksne med en diagnose på FCAS, og 4 unge (13-16 år), 3 med FCAS og 1 med FCAS og MWS-overlap. Yderligere fire unge (12-17 år), alle med en diagnose på FCAS, indgik efterfølgende i open-label forlængelsen, hvor vurderinger af virkning ikke blev indsamlet. Virkningen blev ikke evalueret hos patienter uden en bekræftet NLRP3/CIAS1 genmutation.

Del A var en 6-ugers, randomiseret, dobbeltblindet, placebo-kontrolleret periode til evaluering af rilonacept ved en dosis på 160 mg ugentligt, efter en indledende støddosis på 320 mg. Umiddelbart efter Del A indgik patienterne i Del B, som bestod af en 9-ugers, patientblindet periode, hvor alle patienterne fik rilonacept 160 mg ugentligt, efterfulgt af en 9-ugers, dobbeltblindet, randomiseret tilbagetrækningsperiode, hvor patienterne blev randomiseret til enten at forblive på rilonacept 160 mg ugentligt, eller til at få placebo. Patienterne fik derefter mulighed for at indgå i en 24-ugers open-label forlængelsesfase, hvor alle patienter blev behandlet med rilonacept 160 mg ugentligt.

Ved hjælp af et spørgeskema i dagbogsform, bedømte patienterne følgende fem tegn og symptomer på CAPS: ledsmerter, udslæt, feberfølelse/kuldegysninger, røde øjne/øjensmerter og træthed, hver på en skala fra 0 (ingen, ingen sværhedsgrad) til 10 (meget svære). Undersøgelsen evaluerede den

gennemsnitlige symptomscoring, ved at anvende ændringen fra udgangspunktet i forhold til behandlingens afslutning.

Ændringerne i de gennemsnitlige symptomscoringer for den randomiserede parallel-gruppe-periode (Del A) og den randomiserede tilbagetrækningsperiode (Del B) af undersøgelsen er vist i Tabel 3. Patienter, som blev behandlet med rilonacept, oplevede en 84 % reduktion i den gennemsnitlige symptomscoring i Del A, sammenlignet med 13 % for de patienter, der blev behandlet med placebo ($p < 0,0001$). I Del B øgedes den gennemsnitlige symptomscoring mere hos patienter, som i tilbagetrækningsperioden fik placebo, sammenlignet med patienter, som forblev på rilonacept.

Forbedringer i de vigtigste symptomscoringer (key symptom scores, KSS) blev hos de fleste patienter bemærket inden for en dag efter at rilonacept-behandlingen blev indledt. Patienterne, som blev behandlet med rilonacept, oplevede større forbedringer i hver af de fem komponenter af de sammensatte endepunkter end de patienter, der blev behandlet med placebo.

Det gennemsnitlige antal af symptomatiske "opblussende" dage (defineret som en dag, hvor den indberettede gennemsnitlige symptomscoring i patientens dagbog var større end 3) i løbet af den 21-dages periode, der udgjorde udgangspunktet før behandling, og slutperioden under behandling i Del A, var reduceret fra 8,6 ved udgangspunktet til 0,1 ved behandlingsophør for gruppen på rilonacept, sammenlignet med en ændring fra 6,2 til 5,0 for placebogruppen ($p < 0,0001$ versus placebo).

En signifikant større andel patienter i rilonacept-gruppen, sammenlignet med placebogruppen, oplevede forbedringer i forhold til udgangspunktet i den sammensatte scoring på mindst 30 % (96 % versus 29 % af patienterne), på mindst 50 % (87 % versus 8 %) og på mindst 75 % (70 % versus 0 %) ($p < 0,0001$).

I Del A og Del B var lægens og patientens overordnede vurdering af sygdomsaktivitet og patientens vurdering af graden af begrænsninger i deres daglige aktiviteter, som skyldtes sygdommen, signifikant forbedret for patienter, der blev behandlet med rilonacept, sammenlignet med dem på placebo.

De gennemsnitlige niveauer af C-reaktivt protein (CRP) var signifikant reduceret sammenlignet med baseline for de rilonacept-behandlede patienter, mens der ikke var nogen ændring for dem, der fik placebo. Rilonacept førte også til en signifikant reduktion i serum amyloid A (SAA) versus baseline, til niveauer inden for normalområdet.

Under open-label forlængelsesfasen, blev reduktionerne i gennemsnitlige symptomscoringer, serum CRP- og serum SAA-niveauerne opretholdt i op til et år.

Tabel 3: Gennemsnitlige symptomscoreinger hos voksne (over 18 år)

Del A	Placebo (n=24)	Rilonacept (n=23)	Del B	Placebo (n=23)	Rilonacept (n=22)
Baselineperioden før behandling (Uge -3 til 0)	2,4	3,1	Aktiv rilonacept baseline-periode (Uge 13 til 15)	0,2	0,3
Endepunktperioden (Uge 4 til 6)	2,1	0,5	Endepunktperioden (Uge 22 til 24)	1,2	0,4
Gennemsnitlig ændring fra baseline til endepunkt	-0,3	-2,6*	Gennemsnitlig ændring fra baseline til endepunkt	0,9	0,1**
p-værdi for sammenligning af ændring fra baseline inden for gruppen	NS	p< 0,0001	p-værdi for sammenligning af ændring fra baseline inden for gruppen	p< 0,0001	NS

*p< 0,0001, sammenligning af rilonacept versus placebo

**p< 0,001, sammenligning af rilonacept versus placebo,

NS = ikke signifikant

En vurdering af virkning med hensyn til aldersgrupper og diagnose blev opnået ved at sammenligne de vigtigste symptomscoreinger (KSS) ved slutningen på den 24-ugers open-label forlængelse (OLE) med KSS ved baseline, ved at anvende tidsvægtede gennemsnit af daglige gennemsnitsscoreinger. Resultaterne for de voksne, som indgik i undersøgelsens Del A, angives separat fra resultaterne for de voksne, som indgik direkte i open-label forlængelsen; resultaterne for de fire unge, som indgik direkte i open-label forlængelsen, gives enkeltvis.

Tabel 4: De vigtigste symptomscoreinger (key symptom scores, KSS) opdelt efter alder og diagnose efter en 24-ugers open-label forlængelse

Gruppe	Aldersgruppe (interval)	Diagnose	Baseline Gennemsnitlig KSS	Uge 24 Gennemsnitlig KSS	Reduktion fra baseline
Voksne, som indgik i Del 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%
Voksne, som indgik i OLE	18 - <65 (18, 56)	FCAS n=8	2,3	0,2	93,0%
Unge, som indgik i OLE	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 Farmakokinetiske egenskaber

Rilonacepts biotilgængelighed efter en subkutan injektion er estimeret til at være ca. 50 %.

De gennemsnitlige laveste niveauer af rilonacept var ca. 24 µg/ml ved *steady state* efter ugentlige subkutane doser på 160 mg i op til 48 uger hos patienter med CAPS. *Steady state* blev tilsyneladende nået efter 6 uger.

Tabel 5: Steady state farmakokinetiske egenskaber af rilonacept¹.

Parameter	Værdi ²
C _{max} (mg/l)	31,5
AUC (dag mg/l)	198
CL /F (l/dag)	0,808
T _{1/2} terminal (dag)	7,72

¹ Baseret på populationsmodellering af farmakokinetik

² Afledte værdier angivet.

Specielle populationer

Der findes ingen farmakokinetiske data hos patienter med nedsat leverfunktion. Som for andre store proteiner, forventes elimineringen af rilonacept at ske gennem proteolytisk katabolisme og målrettet clearance. Som følge deraf forventes det ikke, at nedsat leverfunktion påvirker rilonacepts farmakokinetik klinisk signifikant.

Resultaterne af en enkeltdosis-undersøgelse hos patienter med nyresygdom i slutstadiet (ESRD) indikerer, at eliminationshastigheden af rilonacept ikke var nedsat. Elimination af rilonacept via nyrerne anses derfor for at have en mindre betydning for clearance. Ingen dosisjustering er nødvendig for patienter med nedsat nyrefunktion.

Ingen undersøgelser er blevet udført for at undersøge effekten af alder, køn eller kropsvægt på eksponering med rilonacept. Baseret på begrænsede data fra den kliniske undersøgelse var dalværdierne af *steady state*-koncentrationerne sammenlignelige mellem mandlige og kvindelige patienter. Alder (26-78 år) og kropsvægt (50-120 kg) havde ikke en signifikant effekt på dalværdierne af rilonacept. Den racemæssige effekt kunne ikke vurderes, da kun hvide patienter deltog i de kliniske undersøgelser af patienter med CAPS, hvilket afspejler sygdommens epidemiologi.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

De prækliniske data indikerer ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi og toksicitet efter gentagne doser.

Undersøgelser i dyr blev udført for at vurdere reproduktionstoksicitet. I mus havde en murin analog af rilonacept ingen effekt på fertilitet. En undersøgelse af embryoføtal udvikling i aber blev udført med rilonacept i doser på op til ca. 4 gange den humane dosis. Reduktioner i niveauerne af β -østradiol blev set i de behandlede grupper, men betydningen af dette resultat er ikke kendt. I en undersøgelse af prænatal og postnatal reproduktionstoksikologi, hvor mus fik en subkutan dosis af en murin analog til rilonacept med doser på 20, 100 eller 200 mg/kg tre gange om ugen (den højeste dosis er ca. 6 gange højere end vedligeholdelsesdosen på 160 mg, baseret på kroppens overfladeareal), var der ingen behandlingsrelaterede effekter.

Genotoksicitet eller langvarige dyreforsøg for at evaluere rilonacepts mutagene eller carcinogene potentiale er ikke blevet udført.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Pulver

Glycin
Argininhydrochlorid
Histidin
Histidinhydrochloridmonohydrat
Polyethylenglycol 3350
Saccharose

Solvens

Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger undersøgelser vedrørende eventuelle uforligeligheder, bør dette præparat ikke blandes med andre præparater.

6.3 Opbevaringstid

Hætteglas

2 år.

Fortyndet opløsning

Fra et mikrobiologisk synspunkt vedrørende sikkerhed, skal produktet anvendes snarest muligt, men inden for 3 timer efter rekonstitution, da det ikke indeholder konserveringsmiddel. Hvis det ikke anvendes med det samme, er opbevaringstiderne under anvendelse og forhold før anvendelse brugerens ansvar, og bør ikke være længere end 24 timer ved 2 til 8°C.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfrys.

Opbevar hætteglassene i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold for lægemidlet efter rekonstitution, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Hætteglas med pulver

20 ml klart type I-hætteglas med gummiprop og lakeret flip-off aluminiumsforsøgling indeholdende 220 mg rilonacept.

Hætteglas med solvens

Hætteglas af LDPE indeholdende 5 ml vand til injektionsvæske

Hver pakning indeholder:

4 hætteglas med pulver til injektionsvæske, opløsning

4 hætteglas med solvens

8 engangssprøjter på 3 ml

8 27-gauge, 1/2-inch engangskanyler

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Rekonstitutionsanvisninger

Under anvendelse af en aseptisk teknik, skal Rilonacept Regeneron-pulveret rekonstitueres med 2,3 ml solvens (vand til injektionsvæske) før administration.

De 2,3 ml solvens skal trækkes op fra hætteglasset med solvens, som er sat direkte på en 3-ml sprøjte, og skal derefter injiceres i hætteglasset med pulver til rekonstitution med en 27-gauge, ½-inch kanyle (for at opnå et endeligt rekonstitutionsvolumen på 2,75 ml). Kanylen og sprøjten, som anvendes til rekonstitution med solvens, skal derefter bortskaffes og må ikke anvendes til subkutane injektioner. Efter tilsætning af solvensen, skal indholdet i hætteglasset rekonstitueres ved at ryste hætteglasset i ca. et minut, og derefter lade det stå i et minut. Den resulterende 80 mg/ml opløsning er tilstrækkelig til at gøre det muligt at trække et volumen på 2 ml op til subkutan administration.

Den rekonstituerede opløsning er viskos, klar og farveløs til lysegul. Før injektion skal den rekonstituerede opløsning inspiceres nøje for at se, om der er misfarvning eller partikler i opløsningen. Hvis der er misfarvning eller partikler i opløsningen, må lægemidlet ikke anvendes.

Anvisninger for administration

Ved at anvende en aseptisk teknik, skal det anbefalede dosisevolumen på op til 2 ml (160 mg) af opløsningen trækkes op med en ny 27-gauge, ½-inch injektionskanyle, som er sat på en ny 3-ml sprøjte til subkutan injektion.

Der skal roteres mellem de subkutane injektionssteder, som abdomen, låret eller overarmen. Injektionerne må aldrig foretages på steder med blå mærker, rødmen, ømhed eller hærdning.

Den første administration af Rilonacept Regeneron, som foretages af en patient eller plejer, bør gives under vejledning fra uddannet sundhedspersonale. For de efterfølgende administrationer, der foretages af patienterne selv, skal nødvendig vejledning i korrekt injektionsteknik gives, og det skal sikres, at patienterne er i stand til at udføre teknikken.

Bortskaffelse

Hvert hætteglas må kun anvendes til en enkelt dosis. Hætteglasset skal bortskaffes, efter at opløsningen er trukket op.

Patienter eller plejere bør vejledes i den korrekte procedure for bortskaffelse af hætteglas, kanyler og sprøjter.

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Regeneron UK Limited
40 Bank Street
E14 5DS London
Storbritannien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/582/001

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF
TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 23. oktober 2009

Dato for seneste fornyelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF(FER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD ELLER BEGRÆNSNINGER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

**A. FREMSTILLER(E) AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF(ER) OG
FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

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

Navn og adresse på fremstilleren ansvarlig for batchfrigivelse

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

**B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE
UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter begrænset recept (jf. bilag 1, Produktresumé, punkt 4.2).

- **Officiel batchfrigivelse**

I overensstemmelse med paragraf 114 i direktiv 2001/83/EF foretages den officielle batchfrigivelse af et statsligt laboratorium eller et laboratorium, der er udpeget til formålet.

**C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sørge for, at alle læger, som forventes at ordinere/anvende Rilonacept Regeneron, skal forsynes med en informationspakke til læger før lancering, som indeholder følgende:

- Produktresuméet
- Information til læger
- Alarmeringskort til patienter

Informationen til læger bør indeholde essentielle oplysninger om følgende:

- Risikoen for svære infektioner, herunder opportunistiske bakterielle og virale infektioner samt svampeinfektioner hos patienter, der blev behandlet med Rilonacept Regeneron;
- Risikoen for akutte injektionsrelaterede reaktioner;
- Behovet for at instruere patienter i den korrekte teknik til selvadministration, når patienten indvilliger i og er i stand til at gøre dette, og vejledning af sundhedspersonale i indberetning af administrationsfejl;
- Den identificerede og potentielle risiko for immunogenicitet, der kan føre til immunmedierede symptomer;
- Nødvendigheden af, at sundhedspersonalet udfører en årlig klinisk vurdering af patienterne, med hensyn til en mulig forhøjet risiko for udvikling af maligniteter;
- Behovet for at bestemme neutrofil-tallet før behandlingen påbegyndes, efter 1-2 måneder og derefter periodevist, mens patienten er i behandling med, da behandling med Rilonacept Regeneron ikke bør påbegyndes hos patienter med neutropeni;
- Behovet for at overvåge ændringer i patienternes lipidprofiler;

- Den ukendte sikkerhed af Rilonacept Regeneron hos gravide og ammende kvinder, som dermed medfører, at lægerne skal diskutere denne risiko med patienterne, hvis de bliver gravide eller hvis de planlægger at blive gravide;
- Korrekt håndtering af patienter angående interaktion ved vaccinationen;
- Muligheden for at inkludere patienterne i registerstudiet, for at facilitere indsamlingen af data for virkning og sikkerhed på langt sigt;
- Rollen og anvendelsen af alarmeringskortet til patienter.

Lægemiddelovervågningssystem

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at det lægemiddelovervågningssystem, som er beskrevet i modul 1.8.1 i markedsføringstilladelsen, er på plads og fungerer før og under markedsføringen af lægemidlet.

Risikostyringsprogram (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de lægemiddelovervågningsaktiviteter, som er beskrevet i lægemiddelovervågningsplanen (ifølge aftalen i RMP, modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen), og enhver efterfølgende opdatering af RMP, som er godkendt af Udvalget for Lægemidler til Mennesker (CHMP).

I overensstemmelse med CHMP-retningslinjerne for risikostyringsprogrammer for lægemidler til mennesker brug skal den opdaterede RMP fremsendes samtidig med den efterfølgende periodiske sikkerhedsopdateringsrapport (PSUR).

Desuden skal der fremsendes en opdateret RMP

- når der modtages ny information, der kan have indflydelse på den gældende sikkerhedsspecifikation, lægemiddelovervågningsplan eller på risikominimeringsaktiviteter
- senest 60 dage efter en vigtig milepæl er nået (lægemiddelovervågning eller risikominimering)
- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur

Periodiske sikkerhedsopdateringsrapporter (PSURs)

Lægemidlets PSUR-cyklus skal følge halvårlig cyklus, indtil andet fastlægges af CHMP.

- **BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

Ikke gældende.

- **FORPLIGTELSE TIL AT UDFØRE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden for den angivne tidsramme udføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Forfaldsdato
Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sende et opdateret risikostyringsprogram (RMP), der på udførlig vis beskriver en yderligere lægemiddelovervågningsaktivitet mht. at udføre et embryo-føtal udviklingsmæssigt toksicitetsstudie i makakaber for yderligere at undersøge den potentielle risiko for føtale defekter.	Inden for en måned efter besked om Kommissionens beslutning

- **SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT AFSLUTTE FORANSTALTNINGER/TILTAG EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER SÆRLIGE OMSTÆNDIGHEDER**

Dette er en tilladelse under særlige omstændigheder og ifølge paragraf 14(8) i EU-forordning nr. 726/2004 skal indehaveren af markedsføringstilladelsen inden for den fastsatte tidsramme udføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Forfaldsdag
Indehaveren af markedsføringstilladelsen bedes om at levere regelmæssige data for sikkerhed og virkning fra det globale register, både for voksne og børn. Det faktum, at et begrænset antal pædiatriske patienter blev inkluderet i de kliniske studier, sammen med mangel på data over effekten af langvarig undertrykkelse af IL-1β, er en bekymring, givet tilstandens 'orphanagtige natur'. Den fortsatte indsamling af data skal opretholdes fra registret vedr. sikkerhed og virkning hos børn, specielt risikoen for infektion og den mulige hæmning af immunreaktioner, såsom respons over for vaccinationer og vækst. Ydermere anmodes indehaveren af markedsføringstilladelsen om at vurdere sager, hvor der er mangel på virkning, for at bestemme, om dette skyldes ændringer over tid i farmakokinetik/farmakodynamik eller udvikling af antistof. Patienterne bør inkluderes i registret, indtil følgende 2 betingelser er opfyldt: 5-års rekrutteringsperiode og 200 patienter inkluderet. Det kræves, at indehaveren af markedsføringstilladelsen leverer opdateringer om rekrutteringshastighed og alle mellemresultater sammen med PSUR'erne.	Med PSUR
Yderligere farmakokinetiske <i>steady state</i> eksponeringsdata er påkrævet (AUC, C_{max}, C_{min} under <i>steady state</i>), specielt for pædiatriske forsøgspersoner. Indehaveren af markedsføringstilladelsen anmodes om at udføre et farmakokinetisk studie hos børn.	30 september 2012

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Riloncept Regeneron 80 mg/ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
riloncept

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas med pulver indeholder 220 mg riloncept. Efter rekonstitution indeholder hver ml opløsning 80 mg riloncept.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også: glycin, argininhydrochlorid, histidin, histidinhydrochloridmonohydrat, polyethylenglycol 3350, sakkarose, og vand til injektionsvæske.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning.

Indeholder:

4 hætteglas med pulver indeholdende 220 mg riloncept.

4 hætteglas med 5 ml solvens

8 engangssprøjter på 3 ml

8 27-gauge, 1/2-tommer engangskanyler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Subkutan anvendelse.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares uden for børns syns- og rækkevidde.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.
Opbevar hætteglassene i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Regeneron UK Limited
40 Bank Street
E14 5DS London
Storbritannien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/582/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Fritaget fra krav om blindeskrift.

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**ETIKET PÅ HÆTTEGLAS MED PULVER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Riloncept Regeneron 80 mg/ml pulver til injektionsvæske, opløsning
riloncept

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 220 mg riloncept. Efter rekonstitution indeholder hver ml opløsning 80 mg riloncept.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også: glycin, argininhydrochlorid, histidin, histidinhydrochloridmonohydrat, polyethylenglycol 3350, sakkarose.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til injektionsvæske, opløsning.
220 mg riloncept

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Subkutan anvendelse.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UDEN FOR BØRNS SYNS- OG RÆKKEVIDDE

. Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.
Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Regeneron UK Limited
40 Bank Street
E14 5DS London
Storbritannien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/582/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Fritaget fra krav om blindeskrift.

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

SOLVENSETIKET

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Solvens til Rilonaccept Regeneron

2. ANVENDELSESMÅDE

Læs indlægssedlen inden brug.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

5 ml

6. ANDET

Vand til injektionsvæske.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

B INDLÆGSSEDDEL

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

Indlægsseddel: Information til brugeren

Rilonacept Regeneron 80 mg/ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning rilonacept

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at tage medicinen, da den indeholder oplysninger, der er vigtige for Dem.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret denne medicin udelukkende til Dem. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme tegn på sygdom, som De har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis De får nogen form for bivirkninger. Det gælder også eventuelle bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Indlægssedlens indhold:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at tage Rilonacept Regeneron
3. Sådan skal De tage Rilonacept Regeneron
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Indholdet i pakningen og andre oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Rilonacept Regeneron anvendes til behandling af voksne og unge i alderen 12 år og derover med svære symptomer på familiær kulde autoinflammatorisk syndrom (FCAS) og Muckle-Wells syndrom (MWS).

Rilonacept Regeneron tilhører en gruppe medicin, som kaldes interleukin-hæmmere. Rilonacept Regeneron hæmmer aktiviteten af stoffer, herunder interleukin-1 beta (IL-1 beta). Hos patienter med CAPS producerer kroppen et overskud af IL-1 beta. Dette kan føre til symptomer som feber, hovedpine, træthed, hududslæt eller smerter i led og muskler. Ved at blokere aktiviteten af IL-1 beta, fører Rilonacept Regeneron til en forbedring af disse symptomer.

Spørg Deres læge hvis De har nogle spørgsmål om, hvordan Rilonacept Regeneron virker, eller hvorfor De har fået ordineret dette lægemiddel.

2. Det skal De vide, før De begynder at tage Rilonacept Regeneron

Tag ikke Rilonacept Regeneron:

- hvis De er allergisk over for rilonacept eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (beskrevet i afsnit 6);
- hvis De har en aktiv, svær infektion.

Advarsler og forsigtighedsregler

De skal tale med Deres læge, før de bruger Rilonacept Regeneron

De bør fortælle det til Deres læge, hvis De har:

- en infektion;
- tuberkulose, eller hvis De har været i nærkontakt med en person, som har haft tuberkulose;

- en sygehistorie med infektioner, som bliver ved med at vende tilbage;
- en aftale om at få vaccinationer.

Børn og unge

Riloncept Regeneron anbefales ikke til børn under 12 år.

Anden medicin og Riloncept Regeneron

Fortæl det altid til lægen eller på apoteket, hvis De bruger anden medicin eller har brugt det for nylig, eller overvejer at bruge anden medicin.

De bør især fortælle det til Deres læge, hvis De anvender nedennævnte medicin:

- Anden medicin, der blokerer interleukin-1, som anakinra eller canakinumab.
- Tumornekrosefaktor (TNF)-hæmmere (som etanercept, adalimumab eller infliximab), der primært anvendes til reumatisk og autoimmun sygdom.
- Medicin for kroniske tilstande, da Riloncept Regeneron kan påvirke, måden hvorpå leveren behandler visse former for medicin, såsom warfarin (et blodfortyndende middel). Det kan være nødvendigt, at Deres læge udfører nogle tests og justerer dosen af denne type medicin.

Graviditet og amning

Riloncept Regeneron er ikke blevet testet på gravide kvinder og må ikke anvendes under graviditet, medmindre det er på tvingende indikation. De må ikke blive gravid, og De skal anvende prævention, mens De tager Riloncept Regeneron og i mindst seks uger efter Deres sidste dosis. Hvis De er gravid, tror De kan være gravid, eller hvis De planlægger at blive gravid, skal De rådføre Dem med Deres læge, før De tager denne medicin.

Sikkerheden af Riloncept Regeneron hos ammende kvinder er ikke kendt. Hvis De ammer, bør De spørge Deres læge, før De tager Riloncept Regeneron.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Nogle symptomer med tilknytning til CAPS eller til Riloncept Regeneron-behandling, såsom svimmelhed (der kaldes vertigo), kan påvirke Deres evne til at køre eller betjene maskiner. Hvis De oplever en snurrende fornemmelse, bør De ikke køre eller betjene værktøj eller maskiner, indtil De igen føler Dem normalt tilpas.

Spørg Deres læge, sygeplejerske eller apoteket til råds, før De tager nogen form for medicin.

3. Sådan skal De tage Riloncept Regeneron

Tag altid denne medicin nøjagtigt efter lægens anvisning. Er De i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Riloncept Regeneron er kun beregnet til subkutan brug. Det betyder, at det indsprøjtes i fedtlaget lige under huden gennem en kort kanyle.

Mængden af Riloncept Regeneron

Voksne (herunder ældre)

- Startdosen er 2 injektioner med hver 2 milliliter (ml) opløsning, som gives på den samme dag på to forskellige steder på kroppen.
- Herefter er den anbefalede dosis 1 injektion på 2 ml, der injiceres én gang ugentligt.

Unge (i alderen 12 til 17 år)

Dosis afhænger af patientens kropsvægt og vil være forskellig fra patient til patient. Lægen vil fortælle Dem, hvor meget medicin, der skal injiceres.

- Startdosen er 4,4 milligram pr. kilo kropsvægt, op til 320 milligram (mg), der gives som en eller to injektioner.
- Herefter er den anbefalede dosis 2,2 milligram pr. kilo, op til 160 mg, én gang ugentligt på den samme ugedag.

I begge tilfælde vil Deres læge beregne det tilhørende injektionsvolumen. Det kan være nødvendigt at justere Rilonacept Regeneron-dosen i takt med, at barnet vokser. Tal med Deres læge, før der foretages justeringer af dosis.

Sådan skal Rilonacept Regeneron injiceres

Rilonacept Regeneron injiceres under huden (subkutant). Den første injektion af Rilonacept Regeneron bør gives under overvågning af uddannet sundhedspersonale. De eller Deres plejer vil modtage tilstrækkelig træning i at blande pulveret (opløse det for at lave en opløsning), klargøre dosen, og administrere injektionen.

Læs venligst afsnittet "BRUGSVEJLEDNING TIL OPLØSNING AF RILONACEPT REGENERON PULVER TIL INJEKTIONSVÆSKE" til sidst i denne indlægsseddel. Hvis De har spørgsmål, bedes De kontakte deres læge, sygeplejerske eller apoteket.

Hvis De har taget for meget Rilonacept Regeneron

Hvis De ved et uheld kommer til at injicere mere Rilonacept Regeneron end den anbefalede dosis, bør De straks kontakte Deres læge.

Hvis De har glemt at tage Rilonacept Regeneron

Hvis De glemmer at tage en dosis af Rilonacept Regeneron og husker det inden for nogle få dage, skal De injicere det, så snart De husker det. Den næste dosis bør injiceres på det næste regelmæssigt skemalagte tidspunkt. De må ikke injicere en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis. Rilonacept Regeneron må ikke injiceres oftere end en gang om ugen.

4. Bivirkninger

Denne medicin kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

De skal straks fortælle det til Deres læge, hvis en eller flere af de følgende alvorlige bivirkninger forekommer, mens De anvender Rilonacept Regeneron:

• **Svære infektioner.** De skal straks fortælle det til Deres læge, hvis De udvikler symptomer på en infektion, mens De behandles med Rilonacept Regeneron, såsom:

- langvarig feber, dvs. feber som varer mere end 3 dage, eller andre symptomer med mulig forbindelse til en infektion, såsom langvarig hoste, langvarig hovedpine eller lokaliseret rødmen, varme eller hævelse af huden.

De skal stoppe behandling med Rilonacept Regeneron, hvis De udvikler en svær infektion.

• **Overfølsomhedsreaktioner.** Hvis De udvikler tegn på en overfølsomhedsreaktion (allergisk reaktion) under behandling med Rilonacept Regeneron (som trykken for brystet, hiven efter vejret, åndedrætsbesvær, alvorlig svimmelhed eller uklare, hævelse af læber eller udslæt under eller efter injektion), skal De straks fortælle det til Deres læge.

Meget almindelige bivirkninger (påvirker 1 eller flere brugere ud af 10)

• Reaktionen på injektionsstedet, (som rødmen, hævelse, kløe og blå mærker på injektionsstedet).

- Infektion i de øvre luftveje
- Bihulebetændelse
- Hovedpine

Almindelige bivirkninger (påvirker fra 1 op til 10 brugere ud af 100)

- Virusinfektion
- Bronkitis
- Infektion i hud, øjne eller ører
- Træthed (fatigue)
- Forhøjet blodtryk
- Lungebetændelse
- Mave-tarm-infektion
- Svimmelhed
- Rødmen
- Overfølsomhedsreaktion
- Angst
- Søvnløshed (insomnia)

Ikke almindelige bivirkninger (påvirker fra 1 op til 10 brugere ud af 1000)

- Meningitis
- Betændelse i øjet (iritis)

Der kan også forekomme ændringer i blodets kolesterolniveau eller Deres blodtal. Disse ændringer vil blive overvåget af Deres læge.

Tal med lægen eller apoteket, hvis De får nogen form for bivirkninger. Det gælder også bivirkninger, som ikke er nævnt her.

5. Opbevaring. Opbevares utilgængeligt for børn

Brug ikke denne medicin efter den udløbsdato, der står på pakningen og hætteglassets etiket. Udløbsdatoen (EXP) er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfrys.

Opbevar hætteglassene i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Efter klargøring af opløsningen med Rilonacept Regeneron, er det bedst at anvende den straks, da den ikke indeholder et konserveringsmiddel. Produktet kan opbevares ved stuetemperatur, hvis det er nødvendigt, men bør anvendes inden for 3 timer efter blanding.

Opløsningen er viskos, klar og farveløs til lysegul. Før injektion skal opløsningen inspiceres nøje, for at se om der er misfarvning eller partikler i opløsningen. Hvis der er misfarvning eller partikler i opløsningen, må produktet ikke anvendes.

Spørg på apoteket, hvordan De skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Indholdet i pakningen og andre oplysninger

Rilonacept Regeneron indeholder:

- Aktivt stof: rilonacept. Hvert hætteglas med pulver indeholder 220 mg rilonacept. Efter rekonstitution indeholder hver ml opløsning 80 mg rilonacept.

- Øvrige indholdsstoffer i pulveret: Glycin, argininhydrochlorid, histidin, histidinhydrochloridmonohydrat, polyethylenglycol 3350 og sakkarose. Solvensen er vand til injektionsvæske.

Udseende og pakningsstørrelser

- Riloncept Regeneron leveres som et pulver til opløsning til injektionsvæske i et hætteglas. Pulveret er hvidt til cremefarvet.
- Solvens leveres i et 5 ml hætteglas af gennemsigtigt plastic indeholdende 5 ml vand til injektionsvæske. Solvensen er en farveløs væske.

Hver pakning indeholder:

- 4 hætteglas med pulver til injektionsvæske, opløsning
- 4 hætteglas med solvens
- 8 engangssprøjter på 3 ml
- 8 27-gauge, ½-inch engangskanyler

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Regeneron UK Limited
40 Bank Street
E14 5DS London
Storbritannien

Fremstiller

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

Denne indlægsseddel blev senest revideret

Denne medicin har fået en "betinget godkendelse". Det betyder, at der kommer yderligere dokumentation vedrørende denne medicin.

Det Europæiske Lægemiddelagentur vil gennemgå nye oplysninger om denne medicin mindst hvert år, og denne indlægsseddel vil blive opdateret efter behov.

Anden information

De kan finde yderligere information om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagents hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>

Denne indlægsseddel findes på alle EU/EØF-sprog på Det Europæiske Lægemiddelagents hjemmeside.

BRUGSVEJLEDNING TIL OPLØSNING AF RILONACEPT REGENERON PULVER TIL INJEKTIONSVÆSKE

Se også afsnit 3 “Sådan skal Rilonacept Regeneron injiceres”.

Læs hele denne vejledning grundigt før start.

Nødvendige dele:

Hver enkelt Rilonacept Regeneron dosispakning inderholder følgende dele:

- 8 sterile 3-ml engangssprøjter
- 8 sterile engangskanyler (27-gauge, 1/2-inch)
- 4 hætteglas med Rilonacept Regeneron pulver
- 4 hætteglas med sterilt vand (solvens)

Følgende dele er også nødvendige og kan købes på apoteket. De følger ikke med Rilonacept Regeneron dosispakningen:

- Vådservietter med alkohol
- Gazebind
- En punkterfri beholder til bortskaffelse af brugte kanyler, sprøjter og hætteglas

Spørg efter disse dele på apoteket.

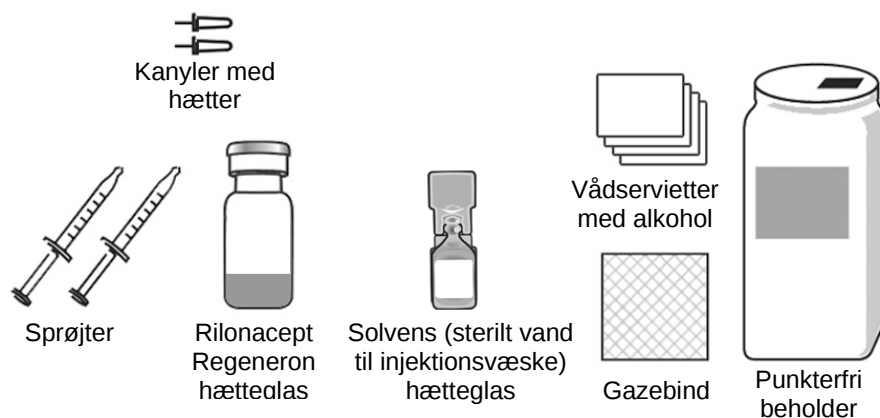
Generelle retningslinjer for injektion af Rilonacept Regeneron:

- Kontrollér udløbsdatoen (måned og år) på Rilonacept Regeneron æsken og hætteglasset. Den er angivet på hætteglassets etiket og æsken efter “EXP”. Rilonacept Regeneron må ikke anvendes efter udløbsdatoen. Udløbsdatoen henviser til sidste dag i den nævnte måned.
- Rør ikke ved kanylerne eller gummiproppen på Rilonacept Regeneron hætteglasset med hænderne. Hvis De kommer til at røre ved gummiproppen, skal den rengøres med en ren vådserviet med alkohol.
- Hvis De kommer til at røre ved en kanyle, eller kanylen rører ved en overflade, skal hele sprøjten kasseres og placeres i den brudsikre beholder, og der startes forfra med en ny sprøjte.
- Kanyler og sprøjter må ikke genbruges.
- For at beskytte Dem selv og andre mod nålestik er det meget vigtigt at kassere alle sprøjter med den påsatte kanyle og placere dem i den brudsikre beholder straks efter brug. **Forsøg ikke at sætte hættten tilbage på kanylen.**

TRIN 1: Klargøring før en injektion

1. Vask Deres hænder grundigt med sæbe og vand.
2. Sæt de følgende dele på en ren, plan overflade (se Figur 1):
 - 2 sterile 3-ml engangssprøjter
 - en sprøjte til at tilføje det sterile vand (solvens) til Rilonacept Regeneron pulveret
 - en sprøjte til injektionen
 - 2 sterile engangskanyler (27-gauge, 1/2-inch)
 - en kanyle til at tilføje det sterile vand (solvens) til Rilonacept Regeneron pulveret
 - en kanyle til injektionen
 - 1 hætteglas med Rilonacept Regeneron pulver
 - 1 hætteglas med sterilt vand (solvens)
 - 3 vådservietter med alkohol
 - 1 gazebind

- 1 punkterfri beholder til bortskaffelse af brugte kanyler, sprøjter og hætteglas



Figur 1

TRIN 2: Klargøring af hætteglasset med Rilonacept Regeneron pulver

1. Fjern plasticlågen fra hætteglasset med Rilonacept Regeneron.
2. Toppen af hætteglasset med Rilonacept Regeneron rengøres med en ny, ren vådserviet med alkohol, ved at tørre i samme retning rundt om toppen.
3. Sæt hætteglasset til side.

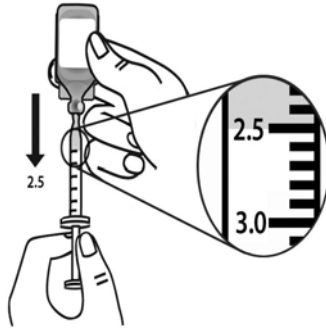
TRIN 3: Påfyldning af sprøjte med sterilt vand til injektion (solvens)

1. Plasticfligen øverst på hætteglasset med sterilt vand til injektionsvæske brækkes af.
2. Indpakningen, som indeholder en 27-gauge kanyle, åbnes ved at trække fligene fra hinanden. Kanylen med påsat hætte placeres på en ren overflade. Indpakningen, som indeholder en sprøjte, åbnes ved at trække fligene fra hinanden.
3. Fastgør den blotlagte top på hætteglasset med sterilt vand på toppen af sprøjten ved at dreje sprøjten fast på hætteglasset med sterilt vand (solvens) (se Figur 2).



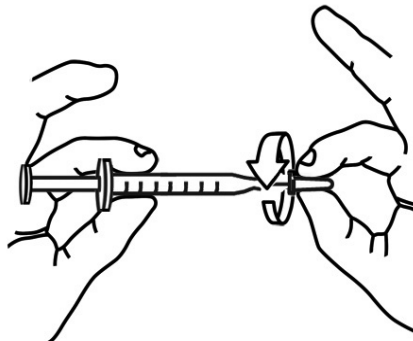
Figur 2

4. Hold hætteglasset med det sterile vand (solvens) i den ene hånd, og sprøjten i den anden hånd. Vend forsigtigt hætteglasset på hovedet. Hold sprøjten i øjenhøjde, og træk langsomt sprøjstens stempel tilbage til markeringen med 2,5 ml, så det sterile vand (solvens) løber fra hætteglasset og ind i sprøjten (se Figur 3).



Figur 3

5. Fjern hætteglasset fra sprøjten. Hold sprøjstens cylinder med den ene hånd, og skru den 27-gauge kanyle fast på spidsen af sprøjten med den anden hånd, indtil den er strammet godt til (se Figur 4).



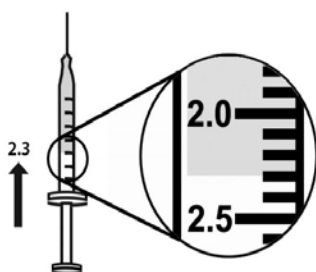
Figur 4

6. Drej sprøjten så kanylen peger lige opad. Træk kanylens hætte lige af. Drej ikke kanylen eller hættens, når den trækkes af. Bank forsigtigt på sprøjten, indtil luftboblerne stiger op øverst i sprøjten (se Figur 5).



Figur 5

7. Vend sprøjten og kanylen lige opad. Det sterile vand skal være ved markeringen 2,3 ml (se Figur 6). Hvis der er mere sterilt vand i sprøjten, skubbes sprøjten's stempel op for at tvinge det sterile vand ud, indtil vandet når markeringen på 2,3 ml.

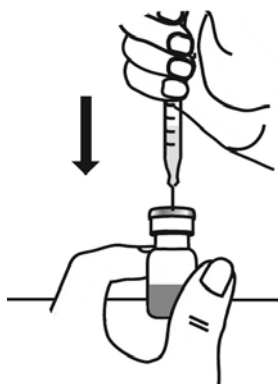


Figur 6

TRIN 4: Opløsning af Rilonacept Regeneron pulveret i det sterile vand til injektion (solvens)

1. Med den ene hånd holdes hætteglasset med Rilonacept Regeneron pulveret på en fast overflade.

2. Med den anden hånd tages sprøjten med det sterile vand (solvens), og kanylen stikkes langsomt lige ned gennem midten på gummiproppen på hætteglasset med Rilonacept Regeneron pulveret. Skub sprøjten stempel helt ned, så det sterile vand (solvens) i sprøjten flyder ind i hætteglasset (se Figur 7).



Figur 7

3. Sprøjten og kanylen fjernes fra proppen, og sprøjten, der sidder på kanylen, og hætteglasset med det sterile vand (solvens) bortskaffes i den punkterfri beholder. Kanylehætten må ikke sættes tilbage på kanylen.
4. Hold hætteglasset med blandingen af pulver og sterilt vand (solvens) sidelæns (ikke lodret) mellem tommelfingeren og en anden finger, foroven og forneden på hætteglasset, og ryst hurtigt hætteglasset frem og tilbage (fra side til side) i omkring 1 minut.
5. Sæt hætteglasset tilbage på bordet, og lad det hvile i omkring 1 minut.
6. Se hætteglasset efter for partikler og klumper af pulver, som ikke er blevet opløst.
7. Hvis pulveret ikke er fuldstændigt opløst, rystes hætteglasset hurtigt frem og tilbage i endnu 30 sekunder. Lad hætteglasset hvile i omkring 1 minut.
8. Trin 7 gentages indtil pulveret er fuldstændigt opløst, og opløsningen er klar.
9. Den opløste Rilonacept Regeneron opløsning bør være en farveløs til lysegul, tyk, klar væske. Opløsningen må ikke anvendes, hvis den er misfarvet eller uklar, eller hvis den indeholder små partikler (se Figur 8).

BEMÆRK: Hvis det opløste Rilonacept Regeneron er misfarvet eller indeholder partikler, skal De kontakte apoteket for at informere dem om det.

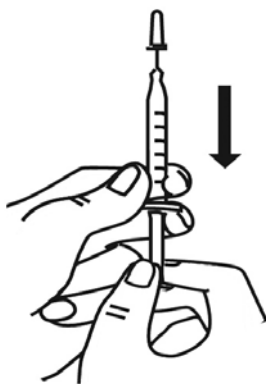


Figur 8

10. Det er bedst at gå videre til næste trin og injicere medicinen straks efter opløsning af Rilonacept Regeneron pulveret i det sterile vand (solvens). Produktet kan opbevares ved stuetemperatur, hvis det er nødvendigt (20 til 25 °C), men maksimalt i 3 timer. Rilonacept Regeneron skal beskyttes mod lys.

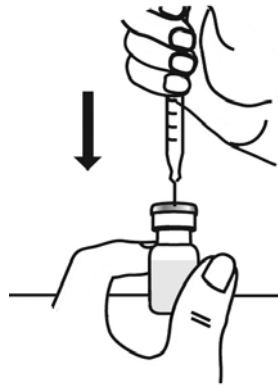
TRIN 5: Klargøring af injektionen

1. Hold hætteglasset med opløsningen på en fast overflade, og tør toppen af hætteglasset af med en ny vådserviet med alkohol.
2. Åbn en indpakning med en ny, steril engangskanyle. Åbn en indpakning med en ny engangssprøjte. Sæt kanylen godt fast på sprøjten uden at fjerne kanylens hætte.
3. Hold sprøjten lodret i øjenhøjde. Med nålehætten på trækkes sprøjstens stempel tilbage til den markering, der svarer til den mængde opløsning, som Deres læge har ordineret til injektion, og der trækkes luft ind i sprøjten (se Figur 9).



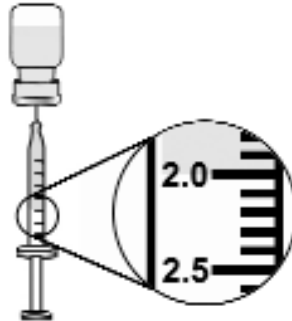
Figur 9

4. Kanylehætten fjernes og undgå omhyggeligt at berøre kanylen. Hold hætteglasset på en flad overflade, og stik langsomt kanylen lige ned gennem proppen. Stemplet skubbes ned og al luften indsprøjtes i hætteglasset (se Figur 10).



Figur 10

5. Hold hætteglasset i den ene hånd, og sprøjten i den anden hånd, og vend forsigtigt hætteglasset på hovedet, så kanylen peger lige opad. Hold hætteglasset i øjenhøjde.
6. Kanylespidsen holdes nede i væsken, og stemplet trækkes langsomt tilbage til den markering på sprøjten, der stemmer overens med den mængde medicin, som Deres læge har ordineret (se Figur 11).



Figur 11

7. Bank på sprøjten, indtil luftboblerne stiger op øverst i sprøjten. Skub derefter stemplet langsomt og forsigtigt ind, så al luft skubbes gennem kanylen.
8. Kontrollér, at De har den mængde medicin i sprøjten, som Deres læge har ordineret.
9. Hætteglasset bortskaffes i den punkterfri beholder, også selvom der er noget medicin tilbage i hætteglasset. Et hætteglas med Rilonacept Regeneron må ikke anvendes mere end én gang.
10. Hold sprøjten og kanylen i hånden, så de er klar til injektion. Kanylen må ikke berøres med hænderne, og den må ikke få kontakt med nogen overflader. Fortsæt med indsprøjtningen, som beskrevet i Trin 6 herunder.

TRIN 6: Selve indsprøjtningen

1. Rilonacept Regeneron injiceres i vævet lige under huden. Den er ikke beregnet til indsprøjtning i muskler, blodårer eller arterier.

Injektionssted

De bør foretage indsprøjtningerne på et nyt sted hver gang for at holde Deres hud sund.

Ved at indsprøjte forskellige steder, hjælper det med at forebygge irritation, og medicinen har mulighed for at absorberes bedre. Hvis De har spørgsmål om, hvordan injektionsstederne roteres, skal De spørge Deres læge.

- Indsprøjt ikke i hud, som er øm, rød eller hård. Hvis området er ømt eller føles hårdt, skal de vælge et andet sted til injektion, indtil ømheden eller forhærdelsen går væk.
- Fortæl det til Deres læge, hvis De oplever hudreaktioner, herunder rødmen, hævelse eller forhærdelse af huden.
- Områderne, hvor De kan injicere Rilonacept Regeneron, omfatter venstre og højre side af maven, og venstre og højre lår. Hvis andre giver Dem injektionen, kan overarmene også anvendes til injektion (se Figur 12):

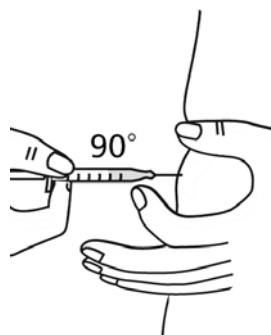
(Må ikke injiceres i et område på 5 cm rundt om navlen)



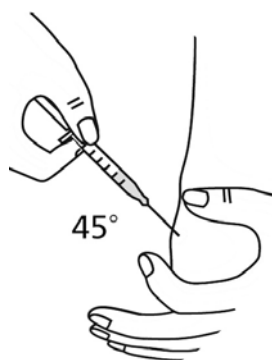
Figur 12

2. Injektionsområdet vælges. Området rengøres med cirkelbevægelser med en ny vådserviet med alkohol. Begynd midt på stedet og bevæge udad. Lad alkoholen lufttørre fuldstændigt. Rør ikke ved dette område igen før injicering.
3. Hold sprøjten i den ene hånd, som De ville holde på en blyant.
4. Med den anden hånd klemmes en hudfold forsigtigt sammen på det rengjorte injektionssted.

5. Anvend en hurtig bevægelse til at stikke kanylen direkte ind i huden i en vinkel på 90° (se Figur 13a). Stemplet må ikke skubbes ned, mens kanylen stikkes ind i huden. Det kan være nødvendigt at holde sprøjten og kanylen i en 45° vinkel (se Figur 13b) hos små børn og personer, der kun har et lille fedtlag under huden.



Figur 13a (voksne)



Figur 13b (små børn, tynde patienter)

6. Når kanylen er stukket helt ind i huden, slippes den sammenklemte hud.
7. Hold fast på sprøjten tæt ved bunden med den frie hånd. Stemplet trækkes forsigtigt tilbage. Hvis der kommer blod ind i sprøjten, er kanylen blevet stukket ind i en blodåre. Kanylen fjernes, og sprøjten samt kanylen bortskaffes. Start igen med 'TRIN 1: 'Klargøring før en injektion' med nye forsyninger.
8. Hvis det ikke fremkommer blod, injiceres al medicinen i sprøjten med en langsom, jævn hastighed, og stemplet trykkes helt i bund. Det kan tage op til 30 sekunder at injicere hele dosen.
9. Kanylen trækkes ud af huden, og et stykke sterilt gazebind holdes på injektionsstedet i adskillige sekunder.
10. Kanylehætten må ikke sættes på igen. Hætteglassene, anvendte sprøjter og kanyler bortskaffes i den punkterfri beholder. Beholderen må ikke genbruges. Hætteglas, kanyler og sprøjter må ikke smides i skraldespanden.
11. Den punkterfri beholder skal opbevares utilgængeligt for børn. Når beholderen er omkring to-tredjedel fuld, skal den bortskaffes som anvist af Deres læge eller apoteket.
12. Brugte vådservietter med alkohol kan smides i skraldespanden.

Følgende oplysninger er kun tiltænkt læger og sundhedspersonale og leveres som en indlægsseddel, der kan rives af:

Indikation

Rilonacept Regeneron er indikeret for behandling af kryopyrin-associerede periodiske syndromer (CAPS) med svære symptomer, herunder familiær kulde autoinflammatorisk syndrom (FCAS) og Muckle-Wells syndrom (MWS), hos voksne og børn i alderen 12 år og derover.

Dosering

Voksne

Behandling hos voksne bør indledes med en støddosis på 320 mg. Doseringen bør fortsætte med en ugentlig injektion på 160 mg. Rilonacept Regeneron bør ikke gives hyppigere end én gang om ugen.

Pædiatrisk population (12 til 17 år)

Behandlingen bør indledes med en støddosis på 4,4 mg/kg, op til et maksimum på 320 mg. Doseringen bør fortsættes med en ugentlig injektion på 2,2 mg/kg, op til et maksimum på 160 mg (se Tabel 1). Dosering hos børn skal justeres i takt med at barnet vokser. Patienten eller plejeren bør rådes til at konsultere den behandlende læge, før dosis justeres. Erfaring med behandling af børn er begrænset. I det kliniske program for CAPS, blev 8 unge i alderen 12-17 år behandlet i op til 18 måneder.

Pædiatrisk population (op til 12 år)

Der findes ingen data for anvendelsen af Rilonacept Regeneron hos børn med CAPS under 12 år, derfor anbefales det ikke i denne pædiatriske aldersgruppe.

Ældre (65 år og derover)

De foreliggende data indikerer, at dosisjustering på grund af fremskreden alder ikke er nødvendig. Klinisk erfaring hos patienter over 65 år er dog begrænset, hvorfor forsigtighed anbefales.

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let, moderat eller svært nedsat nyrefunktion eller med nyresygdom i slutstadiet. Klinisk erfaring hos sådanne patienter er dog begrænset.

Nedsat leverfunktion

Rilonacept Regeneron er ikke blevet undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion.

Indgivelsesmåde

Rilonacept Regeneron er kun til subkutan anvendelse. Det er ikke beregnet til intravenøs eller intramuskulær anvendelse.

Støddosis til voksne bør administreres som to 2 ml subkutane injektioner (i alt 320 mg rilonacept), som gives på samme dag på forskellige steder. De efterfølgende doser administreres som en subkutan injektion på 2 ml (160 mg rilonacept) én gang om ugen.

Hos pædiatriske patienter gives dosis som en eller to (til støddosis) subkutane injektioner, med et maksimalt enkelt-injektionsvolumen på 2 ml.

For nemheds skyld vises det tilsvarende dosisvolumen for ugentlige injektioner hos pædiatriske patienter i nedenstående Tabel 1.

Tabel 1: Rilonacept Regeneron dosisvolumen (efter rekonstitution) som funktion af kropsvægt for pædiatriske patienter i alderen 12-17 år.

Vægtinterval (kg)	Dosisvolumen (ml)
23,6 til 27,2	0,7
27,3 til 30,8	0,8
30,9 til 34,4	0,9
34,5 til 38,1	1
38,2 til 41,7	1,1
41,8 til 45,4	1,2
45,5 til 49,0	1,3
49,1 til 52,6	1,4
52,7 til 56,3	1,5
56,4 til 59,9	1,6
60,0 til 63,5	1,7
63,6 til 67,2	1,8
67,3 til 70,8	1,9
70,9 eller derover	2

Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglassene i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Efter rekonstitution kan produktet opbevares ved stuetemperatur, hvis det er nødvendigt, men det bør anvendes inden for tre timer efter rekonstitution, da det ikke indeholder konserveringsmiddel.

Anvisninger for rekonstitution og administrering

Rekonstitutionsanvisninger

Ved hjælp af aseptisk teknik skal Rilonacept Regeneron-pulveret rekonstitueres med 2,3 ml solvens (vand til injektionsvæske) før administrering.

De 2,3 ml solvens skal trækkes op fra hætteglasset med solvens, som er sat direkte på en 3-ml sprøjte, og skal derefter injiceres i hætteglasset med pulver til rekonstitution med en 27-gauge, ½-inch kanyle (for at opnå et endeligt rekonstitutionsvolumen på 2,75 ml). Kanylen og sprøjten, som anvendes til rekonstitution med solvens, skal derefter bortskaffes, og må ikke anvendes til subkutane injektioner. Efter tilsætning af solvensen, skal indholdet i hætteglasset rekonstitueres ved at ryste hætteglasset i ca. et minut, og derefter lade det stå i et minut. Den resulterende 80 mg/ml opløsning er tilstrækkelig til at gøre det muligt at trække et volumen på 2 ml op til subkutan administration.

Den rekonstituerede opløsning er viskøs, klar og farveløs til lysegul. Før injektion skal den rekonstituerede opløsning inspiceres nøje for at se om der er misfarvning eller partikler i opløsningen. Hvis der er misfarvning eller partikler i opløsningen, må produktet ikke anvendes.

Anvisninger for administration

Ved hjælp af aseptisk teknik skal det anbefalede dosisvolumen på op til 2 ml (160 mg) af opløsningen trækkes op med en ny 27-gauge, ½-inch injektionskanyle, som er sat på en ny 3-ml sprøjte til subkutan injektion.

Der skal roteres mellem de subkutane injektionssteder, som maven, låret eller overarmen. Injektionerne må aldrig foretages på steder med blå mærker, rødmen, ømhed eller hærdning.

Den første administration af Rilonacept Regeneron, som foretages af en patient eller plejer, bør gives under vejledning fra uddannet sundhedspersonale. For de efterfølgende administrationer, der foretages af patienterne selv, skal nødvendig vejledning i korrekt injektionsteknik gives, og det skal sikres, at patienterne er i stand til at udføre teknikken.

Bortskaffelse

Hvert hætteglas kan kun anvendes til en enkelt dosis. Hætteglasset skal bortskaffes efter opløsningen er trukket op.

Patienter eller plejere bør vejledes i den korrekte procedure for bortskaffelse af hætteglas, kanyler og sprøjter.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg