

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

Arzneimittel nicht länger zugelassen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rilonacept Regeneron 80 mg/ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche mit Pulver enthält 220 mg Rilonacept. Nach der Rekonstitution enthält jeder ml Lösung 80 mg Rilonacept.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

Das Pulver ist weiß bis gebrochen weiß.

Das Lösungsmittel ist eine klare, farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Rilonacept Regeneron ist angezeigt zur Behandlung Cryopyrin-assoziiertes periodisches (Fieber)syndrom (CAPS) mit schwerer Symptomatik, nämlich des familiären kälteinduzierten autoinflammatorischen Syndroms (FCAS, familiäre Kälteartikularia) und des Muckle-Wells-Syndroms (MWS), bei Erwachsenen und Kindern ab 12 Jahren.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Behandlung ist von einem in der Diagnose und Therapie von CAPS erfahrenen Facharzt einzuleiten und zu überwachen.

Nach entsprechender Unterweisung in der richtigen Injektionstechnik kann Rilonacept Regeneron von den Patienten auch selbst injiziert werden, sofern dies vom Arzt als zuverlässig durchführbar erachtet wird und eine entsprechende begleitende ärztliche Verlaufskontrolle gewährleistet ist.

Dosierung

Erwachsene

Bei Erwachsenen ist die Behandlung mit einer Aufsättigungsdosis von 320 mg zu beginnen. Anschließend ist die Therapie mit einmal wöchentlichen Injektionen von jeweils 160 mg fortzusetzen. Häufiger als einmal wöchentlich sollte Rilonacept Regeneron nicht angewendet werden.

Pädiatrische Patienten (zwischen 12 und 17 Jahren)

Die Behandlung ist mit einer Aufsättigungsdosis von 4,4 mg/kg KG, aber höchstens 320 mg, zu beginnen. Anschließend ist die Therapie mit einmal wöchentlichen Injektionen von jeweils 2,2 mg/kg KG, aber höchstens 160 mg, fortzusetzen (siehe Tabelle 1). Bei pädiatrischen Patienten muss die Dosierung dem Wachstum des Kindes angepasst werden. Der Patient bzw. dessen Erziehungsberechtigter ist anzuweisen, vor einer Dosisanpassung Rücksprache mit dem behandelnden Arzt zu halten. Die Erfahrung bei Kindern ist begrenzt. Im Rahmen des klinischen Prüfungsprogramms im Anwendungsgebiet CAPS wurden 8 Jugendliche zwischen 12 und 17 Jahren bis zu 18 Monate lang behandelt.

Pädiatrische Patienten (bis zu 12 Jahren)

Es gibt keine Erfahrungen zur Anwendung von Rilonacept Regeneron bei Kindern mit CAPS unter 12 Jahren. In dieser pädiatrischen Altersgruppe wird die Anwendung daher nicht empfohlen.

Ältere Patienten (ab 65 Jahren)

Nach bisher vorliegenden Daten ist aufgrund höheren Lebensalters keine Dosisanpassung erforderlich. Allerdings liegen bei Patienten über 65 Jahren nur begrenzte klinische Erfahrungen vor, so dass entsprechende Vorsicht geboten ist (siehe Abschnitt 5.1).

Einschränkung der Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichter, mäßiggradiger oder schwerer Einschränkung der Nierenfunktion oder auch bei terminaler Niereninsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich. Allerdings liegen bei solchen Patienten nur begrenzte klinische Erfahrungen vor.

Einschränkung der Leberfunktion

Rilonacept Regeneron wurde bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nicht untersucht.

Hinweise zur Anwendung

Rilonacept Regeneron ist ausschließlich zur subkutanen Anwendung vorgesehen. Es ist weder zur intravenösen noch zur intramuskulären Anwendung vorgesehen.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

Bei Erwachsenen ist die Aufsättigungsdosis in Form von zwei am selben Tag an verschiedenen Einstichstellen applizierten subkutanen Injektionen zu je 2 ml (insgesamt 320 mg Rilonacept) zu verabreichen. Die nachfolgenden Dosen werden einmal wöchentlich jeweils als eine subkutane Injektion zu 2 ml (160 mg Rilonacept) appliziert.

Bei pädiatrischen Patienten wird die Dosis in Form von einer oder zwei (bei der Aufsättigungsdosis) subkutanen Injektionen verabreicht, wobei das Volumen pro Injektion maximal 2 ml betragen darf.

Das bei pädiatrischen Patienten einmal wöchentlich zu applizierende Volumen kann der nachfolgenden Tabelle 1 entnommen werden.

Tabelle 1: Zu applizierendes Volumen an Rilonacept Regeneron (nach Rekonstitution) nach Körpergewicht bei pädiatrischen Patienten zwischen 12 und 17 Jahren.

Gewichtsbereich (kg)	Zu applizierendes Volumen (ml)
23,6 bis 27,2	0,7
27,3 bis 30,8	0,8
30,9 bis 34,4	0,9
34,5 bis 38,1	1
38,2 bis 41,7	1,1
41,8 bis 45,4	1,2
45,5 bis 49,0	1,3
49,1 bis 52,6	1,4
52,7 bis 56,3	1,5
56,4 bis 59,9	1,6
60,0 bis 63,5	1,7
63,6 bis 67,2	1,8
67,3 bis 70,8	1,9
Ab 70,9	2

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Rilonacept oder einen der sonstigen Bestandteile.
Aktive, schwere Infektionen (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Schwerwiegende Infektionen

Eine Blockade von Interleukin-1 (IL-1) kann die Antwort des Immunsystems auf Infektionen beeinträchtigen. Gelegentlich wurde bei Patienten, die mit Rilonacept Regeneron behandelt wurden, über schwerwiegende, lebensbedrohliche Infektionen berichtet.

In einer offenen Verlängerungsstudie kam es bei einem Patienten zu einer tödlich verlaufenen bakteriellen Meningitis. Wenn ein Patient eine schwerwiegende Infektion entwickelt, ist Rilonacept Regeneron abzusetzen. Bei Patienten mit einer aktiven oder chronischen Infektion ist mit der Behandlung nicht zu beginnen (siehe Abschnitt 4.3), und bei Verabreichung von Rilonacept Regeneron an Patienten mit anamnestisch bekannten rezidivierenden Infektionen oder mit gegenüber Infektionen disponierenden Grunderkrankungen ist Vorsicht geboten.

Da Rilonacept Regeneron Entzündungsreaktionen dämpft, ist beim Ausschluss einer zugrunde liegenden Infektion bei sich nicht wohl fühlenden Patienten besondere Aufmerksamkeit geboten.

Hemmstoffe des Tumornekrosefaktors (TNF) wurden mit einem erhöhten Risiko einer Reaktivierung einer latenten Tuberkulose (TB) in Verbindung gebracht. Es ist nicht bekannt, ob die Anwendung von IL-1-Inhibitoren wie z. B. Rilonacept das Risiko einer TB-Reaktivierung oder die Gefahr opportunistischer Infektionen erhöht. Vor Beginn einer Behandlung mit Rilonacept Regeneron sind alle Patienten sowohl auf aktive als auch auf inaktive (latente) Tuberkulose zu untersuchen.

Nicht empfohlene Kombinationen

Die Kombination von Rilonacept Regeneron mit TNF-Blockern wurde im Rahmen klinischer Studien nicht untersucht. Unter der Anwendung eines anderen IL-1-Inhibitors in Kombination mit einem TNF-Blocker wurden vermehrt schwerwiegende Infektionen beobachtet.

Wegen eines erhöhten Risikos schwerwiegender Infektionen soll Rilonacept Regeneron nicht zusammen mit TNF-Blockern angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Anwendung von Rilonacept Regeneron mit anderen IL-1-Inhibitoren wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Überempfindlichkeit

Im Rahmen des initialen klinischen Prüfungsprogramms wurden zwar keine auf die Behandlung mit Rilonacept Regeneron zurückzuführenden Überempfindlichkeitsreaktionen beobachtet. Kommt es aber dennoch zu einer Überempfindlichkeitsreaktion, ist die Behandlung umgehend und endgültig abzubrechen und eine entsprechende Therapie einzuleiten.

Die bei vielen injizierten Proteinen bestehende Gefahr schwerer Überempfindlichkeitsreaktionen kann auch bei diesem Arzneimittel nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Immunogenität

Gegen die Rezeptordomänen von Rilonacept gerichtete Antikörper wurden mit Hilfe eines ELISA-Tests bei 35 % der in der klinischen Studie mindestens 6 Wochen lang behandelten Patienten (19 von 55) nachgewiesen. Die Antikörperaktivität korrelierte weder mit der klinischen Wirksamkeit noch mit der klinischen Sicherheit.

Neutropenie

Unter der Anwendung eines anderen IL-1 hemmenden Arzneimittels bei Patienten, die nicht an CAPS, sondern an rheumatoider Arthritis litten, wurde häufig eine Neutropenie (absolute Neutrophilenzahl

[ANZ] < 1,5 x 10⁹/l) beobachtet. Auch bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, die im Rahmen klinischer Studien subkutan mit Rilonacept Regeneron behandelt wurden (nicht zugelassenes Anwendungsgebiet), wurde häufig über Neutropenie berichtet. Bei keinem dieser Patienten kam es im Zusammenhang mit der Neutropenie zu schwerwiegenden Infektionen. Zwar wurde auch bei CAPS-Patienten gelegentlich eine Neutropenie beobachtet, doch sind die untersuchten Patientenzahlen gering. Bei Patienten mit Neutropenie sollte mit der Behandlung mit Rilonacept Regeneron nicht begonnen werden. Es empfiehlt sich, die Neutrophilenzahl vor Therapiebeginn, nach 1 bis 2 Monaten sowie danach in regelmäßigen Abständen unter der Behandlung mit Rilonacept Regeneron zu kontrollieren. Kommt es bei einem Patienten zu Neutropenie, ist die ANZ engmaschig zu kontrollieren und ein Absetzen der Behandlung zu erwägen.

Maligne Erkrankungen

Der Einfluss einer Behandlung mit Rilonacept Regeneron auf die Entwicklung maligner Erkrankungen ist nicht bekannt. Allerdings kann die Behandlung mit Immunsuppressiva, darunter auch Rilonacept Regeneron, das Malignomrisiko möglicherweise erhöhen.

Impfungen

Unter der Behandlung mit Rilonacept Regeneron ist von Impfungen mit Lebendvakzinen abzusehen (siehe Abschnitt 4.5). Vor Beginn der Therapie mit Rilonacept Regeneron sollen sowohl erwachsene als auch pädiatrische Patienten alle im Einzelfall empfohlenen Impfungen, einschließlich einer Pneumokokken-Vakzine und einer inaktivierten Grippeimpfung, erhalten.

Veränderungen der Blutfettwerte

Die Patienten sind auf Veränderungen der Blutfette hin zu überwachen und ggf. entsprechend medikamentös zu behandeln (siehe Abschnitt 4.8).

NLRP3-Genmutation

Bei allen im Rahmen der klinischen Prüfungen behandelten Patienten lag eine bestätigte NLRP3-Genmutation vor. Die Beurteilung der Wirksamkeit erfolgte ausschließlich bei Patienten mit bestätigter NLRP3-Genmutation.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.

Die gleichzeitige Anwendung von Rilonacept Regeneron mit einem TNF-Blocker wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4), weil die Anwendung eines anderen IL-1-Inhibitors in Kombination mit TNF-Blockern vermehrt mit schwerwiegenden Infektionen einherging.

Die gleichzeitige Anwendung von Rilonacept Regeneron mit anderen IL-1-Inhibitoren wurde nicht untersucht und wird daher nicht empfohlen.

Die Bildung von CYP450-Enzymen wird durch die bei chronischen Entzündungen erhöhten Zytokinspiegel unterdrückt. Bei einem an IL-1 bindenden Molekül wie Rilonacept kann daher damit gerechnet werden, dass sich die Bildung von CYP450-Enzymen unter Umständen normalisiert. Klinisch relevant ist dies für CYP450-Substrate mit geringer therapeutischer Breite, bei denen die Dosis individuell angepasst wird (z. B. Warfarin). Nach Beginn der Therapie mit Rilonacept Regeneron ist bei Patienten, die mit solchen Arzneimitteln behandelt werden, eine Therapieüberwachung im Hinblick auf die Wirkung oder die Plasmaspiegel angezeigt, wobei die individuelle Dosis des Arzneimittels ggf. anzupassen ist.

Weder zu den Wirkungen einer Lebendimpfung noch zur Sekundärübertragung einer Infektion durch Lebendimpfstoffe liegen bei mit Rilonacept Regeneron behandelten Patienten Daten vor. Unter der Behandlung mit Rilonacept Regeneron ist daher von Impfungen mit Lebendvakzinen abzusehen, es sei denn, der Nutzen überwiegt die Risiken bei Weitem. Für den Fall, dass nach Beginn der Behandlung mit Rilonacept Regeneron eine Impfung mit Lebendvakzinen angezeigt sein sollte, wird ein Abstand

von mindestens 6 Wochen nach der letzten und vor der nächsten Riloncept Regeneron-Injektion empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Riloncept bei Schwangeren vor. Reproduktionstoxikologische Untersuchungen wurden an Tieren durchgeführt und ergaben keine Wirkungen auf die Fertilität oder die fetale Morphologie; allerdings zeigten sich in einer Studie an trächtigen Affen verminderte Östrogenspiegel (siehe Abschnitt 5.3). Das für den Embryo bzw. die Mutter bestehende Risiko ist nicht bekannt. Frauen sollen während der Behandlung mit Riloncept Regeneron und bis zu 6 Wochen nach der letzten Dosis zuverlässig verhüten. Frauen, die schwanger sind oder eine Schwangerschaft planen, dürfen daher nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung mit diesem Mittel behandelt werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Riloncept beim Menschen oder bei Tieren in die Muttermilch übergeht. Bei der Entscheidung, ob weiter gestillt oder abgestillt bzw. die Behandlung mit Riloncept Regeneron abgesetzt oder fortgesetzt werden soll, sind der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen der Riloncept Regeneron-Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

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

Manche der mit CAPS einhergehenden Symptome können die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen. Patienten, bei denen es während der Riloncept Regeneron-Therapie zu Vertigo kommt, müssen bis zur vollständigen Rückbildung warten, bevor sie sich an das Steuer eines Fahrzeugs setzen oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Die meisten der in den klinischen Studien beobachteten, mit der Behandlung in Zusammenhang gebrachten unerwünschten Ereignisse wurden als Reaktionen an der Injektionsstelle klassifiziert. Dazu kam es bei etwa 50 % der Patienten in der Phase-3-Studie. Die berichteten Reaktionen an der Injektionsstelle waren im Allgemeinen leicht bis mäßiggradig ausgeprägt. Aus der Studie schieden keine Patienten wegen Reaktionen an der Einstichstelle aus.

In den Phase-2/3-Studien des klinischen Prüfungsprogramms wurden unter Riloncept Regeneron bei insgesamt 109 Patienten, von denen einige mehr als zwei Jahre lang behandelt wurden, unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) berichtet. Diese sind in untenstehender Tabelle nach folgenden Häufigkeitskategorien aufgeführt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$).

Aufgrund des kleinen Untersuchungskollektivs wird eine bei 2 oder mehr Patienten berichtete UAW als „häufig“ eingestuft.

Tabelle 2: Nebenwirkungen unter der Behandlung von CAPS-Patienten mit Rilonacept Regeneron

MedDRA Organsystemklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeit
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktionen an der Einstichstelle einschließlich Rötung, Hämatom, Pruritus, Schwellung, Entzündung, Schmerzen, Dermatitis, Ödem, urtikariabedingte Quaddeln	Sehr häufig
	Müdigkeit	Häufig
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion der oberen Atemwege; Sinusitis	Sehr häufig
	Bronchitis; Gastroenteritis; Virusinfektionen; Haut-, Augen- und Ohreninfektionen; Pneumonie	Häufig
	Bakterielle Meningitis	Gelegentlich
Untersuchungen	Anstieg der Zahl eosinophiler Granulozyten	Häufig
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Sehr häufig
	Schwindel	Häufig
Gefäßerkrankungen	Blutdruckanstieg, Flush	Häufig
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Vertigo	Häufig
Augenerkrankungen	Iritis	Gelegentlich
Psychiatrische Erkrankungen	Angst, Schlaflosigkeit	Häufig
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit	Häufig

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Im Teil A der zulassungsrelevanten Studie (siehe Abschnitt 5.1) war der Anteil der Patienten mit vom Prüfarzt als behandlungsbedingt eingestuften Infektionen unter Rilonacept Regeneron (9 %) höher als unter Placebo (0 %). Im Teil B, in dem die Behandlung randomisiert abgesetzt wurde, war die Inzidenz von Infektionen bei den mit Rilonacept Regeneron (0 %) und den mit Placebo (4 %) behandelten Patienten vergleichbar. Mit Teil A der Studie wurde in den Wintermonaten begonnen, während Teil B vorwiegend in den Sommermonaten durchgeführt wurde.

In den bei unterschiedlichen Untersuchungskollektiven durchgeführten plazebokontrollierten Studien mit insgesamt 336 mit Rilonacept und 165 mit Placebo behandelten Patienten lag die Inzidenz von Infektionen unter Rilonacept bei 6,8 % und unter Placebo bei 3 % (0,44 bzw. 0,19 pro Patienten-Expositionsjahr).

Schwerwiegende Infektionen

Ein Patient in einer offenen Studie im Anwendungsgebiet CAPS verstarb nach Entwicklung einer Sinusitis und bakteriellen Meningitis (Erreger *Streptococcus pneumoniae*).

In einer bei Patienten mit Morbus Still im Erwachsenenalter durchgeführten Studie kam es bei einem Patienten nach einer intraartikulären Glukokortikoid-Injektion und nachfolgender lokaler Exposition gegenüber einer mutmaßlichen Mykobakterienquelle zu einer Ellenbogeninfektion mit *Mycobacterium intracellulare*. In einer Studie bei Patienten mit Polymyalgia rheumatica kam es bei einem Patienten zu einer stationär behandlungsbedürftigen Bronchitis und Sinusitis.

Erkrankung des Blutes und des Lymphsystems

Im initialen placebokontrollierten Teil der zulassungsrelevanten Studie wurde bei den mit Rilonacept Regeneron behandelten Patienten im Mittel ein Anstieg des Hämoglobinwerts und ein Abfall der Neutrophilen- und Thrombozytenzahlen verzeichnet. Diese Veränderungen wurden nicht als klinisch relevant eingestuft und waren möglicherweise auf eine Rückbildung des bei CAPS vorliegenden chronisch-entzündlichen Zustands mit einem damit einhergehenden Rückgang der Akutphasenantwort zurückzuführen.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Bei CAPS-Patienten war eine Reaktion an der Injektionsstelle das am häufigsten und durchgehend berichtete, mit der Behandlung in Zusammenhang stehende unerwünschte Ereignis. Zu den Reaktionen an der Einstichstelle gehörten Rötung, Schwellung, Pruritus und Hämatom. Die meisten Reaktionen an der Injektionsstelle hielten ein bis zwei Tage lang an. In den bei CAPS-Patienten durchgeführten Studien wurde keine der Reaktionen an der Einstichstelle als schwer eingestuft, und keiner dieser Patienten beendete die Studienteilnahme wegen einer Reaktion an der Injektionsstelle.

Immunogenität

Gegen die Rezeptordomänen von Rilonacept gerichtete Antikörper wurden im Rahmen klinischer Studien bei CAPS-Patienten nach der Behandlung mit Rilonacept Regeneron mit Hilfe eines ELISA-Tests nachgewiesen. Bei 19 von 55 Patienten (35 %), die Rilonacept Regeneron mindestens 6 Wochen lang erhalten hatten, fiel der Nachweis unter der Behandlung neu aufgetretener bindender Antikörper zu mindestens einem Messzeitpunkt positiv aus. Sieben dieser 19 Patienten wiesen beim letzten Messzeitpunkt (18. oder 24. Woche der offenen Verlängerungsphase) einen positiven Nachweis auf, und bei fünf dieser Patienten fiel der Nachweis neutralisierender Antikörper zu mindestens einem Messzeitpunkt positiv aus. Die Antikörperaktivität korrelierte weder mit der klinischen Wirksamkeit noch mit der klinischen Sicherheit.

Diese Angaben spiegeln den Anteil der Patienten mit einem positiven Nachweis von Antikörpern gegen Rilonacept in bestimmten Assays wider und hängen in hohem Maße von der Empfindlichkeit und Spezifität der verwendeten Bestimmungsmethoden ab. Die mit einem bestimmten Assay erhobene Inzidenz positiver Antikörpernachweise kann von verschiedenen Faktoren beeinflusst werden, so z. B. von der Empfindlichkeit und Spezifität der jeweiligen Bestimmungsmethode, der Probenaufarbeitung und -handhabung, den Begleitmedikationen und der Grunderkrankung. Daher kann ein Vergleich der Häufigkeit von Antikörpern gegen Rilonacept mit der Inzidenz von Antikörpern gegen andere Präparate zu falschen Schlussfolgerungen führen.

Veränderungen der Blutfettwerte

Bei Patienten mit chronischen Entzündungen können die Cholesterin- und Lipidspiegel vermindert sein. Bei mit Rilonacept Regeneron behandelten CAPS-Patienten kam es nach 6-wöchiger offener Therapie zu mittleren Anstiegen des Gesamtcholesterins um 19 mg/dl, des HDL-Cholesterins um 2 mg/dl, des LDL-Cholesterins um 10 mg/dl und der Triglyzeride um 57 mg/dl gegenüber dem jeweiligen Ausgangswert. Von den Ärzten sollten die Blutfettwerte ihrer Patienten (z. B. nach 2 bis 3 Monaten) kontrolliert und auf der Grundlage vorliegender kardiovaskulärer Risikofaktoren und aktueller Richtlinien ggf. eine Behandlung mit Lipidsenkern erwogen werden.

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet. Die noch sicher verabreichbare Höchstmenge des Präparats wurde nicht ermittelt.

Die intravenöse Gabe von Rilonacept Regeneron in Dosen von bis zu 2000 mg monatlich über bis zu sechs Monate wurde in einem anderen Patientenkollektiv im Allgemeinen gut vertragen. Bei einem Patienten in einer Studie im Anwendungsgebiet Arthrose kam es nach Gabe einer sehr hohen Dosis (2000 mg) zu vorübergehender Neutropenie (absolute Neutrophilenzahl $< 1 \times 10^9/l$). Im Rahmen klinischer Studien wurden maximale wöchentliche Dosen von bis zu 320 mg subkutan bei einer kleinen Zahl von CAPS-Patienten bis zu etwa 2 Jahre oder länger und bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) bis zu 6 Monate lang ohne Anhaltspunkte für dosislimitierende Toxizitäten verabreicht.

Bei einer Überdosierung wird empfohlen, den Patienten auf Anzeichen und Symptome von Nebenwirkungen zu überwachen und unverzüglich eine entsprechende symptomatische Behandlung einzuleiten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Interleukin-Rezeptor-Inhibitoren, ATC-Code: L04AC04.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten. Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) wird jegliche neuen Informationen, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

Wirkmechanismus

Bei Rilonacept handelt es sich um ein dimeres Fusionsprotein. Dieses besteht aus den ligandenbindenden Domänen der extrazellulären Anteile des humanen Interleukin-1-Rezeptors Typ I (IL-1RI) und des IL-1-Rezeptor-akessorischen Proteins (IL-1RAcP), sowie dem daran „in line“ gekoppelten Fc-Anteil von menschlichem IgG1. Rilonacept bindet an das Zytokin IL-1, und zwar sowohl an IL-1 β als auch an IL-1 α , die wichtigsten proinflammatorischen Zytokine, denen bei vielen entzündlichen Erkrankungen eine zentrale Rolle zugeschrieben wird, und blockiert dabei die IL-1-Aktivität. Rilonacept bindet auch den endogenen IL-1-Rezeptorantagonisten (IL-1ra), aber mit einer geringeren Affinität als IL-1 β und IL-1 α .

Pharmakodynamische Wirkungen

Im Rahmen klinischer Studien wiesen CAPS-Patienten mit unkontrollierter Überproduktion von IL-1 β ein rasches Ansprechen auf die Rilonacept-Therapie auf, d. h. Laborwerte wie C-reaktives Protein (CRP) und die Serum-Amyloid-A-Konzentration (SAA) sowie die Leukozytose und erhöhte Thrombozytenzahlen normalisierten sich rasch.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In einer randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten Studie, die aus zwei bei denselben Patienten sequenziell durchgeführten Teilen (A und B) bestand, wurde die Sicherheit und Wirksamkeit von Rilonacept in der Behandlung der CAPS (einschließlich bei Patienten mit dem auch als familiäre Kälteurtikaria (FCUS) bezeichneten FCAS und Patienten mit MWS) belegt.

Im Studienabschnitt zur Untersuchung der Wirksamkeit wurden 47 Patienten eingeschlossen, 44 mit FCAS und 3 mit MWS. Zwölf weitere Patienten wurden in die offene Studienverlängerung, in der auch Daten zur Wirksamkeit erhoben wurden, eingeschlossen. Davon 8 erwachsene FCAS-Patienten sowie 4 Jugendliche (zwischen 13 und 16 Jahren), von denen 3 an FCAS litten, während bei einem Jugendlichen ein FCAS/MWS-Überlappungssyndrom vorlag. Vier weitere Jugendliche (zwischen 12 und 17 Jahren), von denen alle an FCAS litten, wurden im weiteren Verlauf in die offene Studienverlängerung eingeschlossen; hier wurden allerdings keine Erhebungen zur Wirksamkeit dokumentiert. Die Beurteilung der Wirksamkeit erfolgte ausschließlich bei Patienten mit bestätigter NLRP3/CIAS1-Genmutation.

Bei Teil A handelte es sich um eine 6-wöchige, randomisierte, plazebokontrollierte Doppelblindphase zur Untersuchung von Rilonacept in einer Dosierung von wöchentlich 160 mg nach einer initialen Aufsättigungsdosis von 320 mg. Unmittelbar im Anschluss an Teil A wurden die Patienten in Teil B aufgenommen. Dieser bestand aus einer 9-wöchigen, einfachblinden Phase, in der alle Patienten wöchentlich 160 mg Rilonacept erhielten, gefolgt von einer ebenfalls 9-wöchigen, doppelblinden, randomisierten Absetzphase, in welcher die Patienten randomisiert entweder weiter mit wöchentlich 160 mg Rilonacept behandelt oder aber auf Plazebo umgestellt wurden. Im Anschluss daran hatten die

Patienten Gelegenheit, an einer 24-wöchigen offenen Verlängerungsphase teilzunehmen, während der alle Patienten mit wöchentlich 160 mg Rilonacept behandelt wurden.

Anhand eines täglich auszufüllenden Fragebogens im Tagebuchformat beurteilten die Patienten die fünf folgenden Anzeichen und Symptome von CAPS jeweils auf einer Skala von 0 (nicht vorhanden, Schweregrad nicht nennenswert) bis 10 (sehr schwer ausgeprägt): Gelenkschmerzen, Hautausschlag, Fieber- bzw. Fröstelgefühl, Augenrötung bzw. -schmerzen und Abgeschlagenheit. Für die Beurteilung im Rahmen der Studie herangezogen wurde die Änderung des mittleren Symptomenscores zwischen Ausgangslage und Behandlungsende.

Die für die randomisierte Phase mit parallel geführten Gruppen (Teil A) und die randomisierte Absetzphase (Teil B) der Studie erhobenen Änderungen des mittleren Symptomenscores sind in Tabelle 3 dargestellt. Bei den mit Rilonacept behandelten Patienten kam es in Teil A zu einem 84 %igen Rückgang des mittleren Symptomenscores, während bei den mit Placebo behandelten Patienten eine lediglich 13 %ige Abnahme verzeichnet wurde ($p < 0,0001$). In Teil B stiegen die mittleren Symptomenscores bei den auf Placebo umgestellten Patienten stärker an als bei den weiterhin mit Rilonacept therapierten.

Verbesserungen bei den Scores der wichtigsten Symptome fanden sich bei den meisten Patienten bereits innerhalb eines Tages nach Beginn der Behandlung mit Rilonacept. Bei den mit Rilonacept therapierten Patienten wurden bei jeder der fünf Komponenten des kombinierten Endpunkts ausgeprägtere Verbesserungen verzeichnet als bei den mit Placebo behandelten Patienten.

Die während der 21-tägigen Baseline-Phase zur Erhebung der Ausgangslage vor Behandlungsbeginn und in der Endpunkt-Phase unter der Behandlung erhobene mittlere Anzahl der Tage mit einem symptomatischen akuten Schub („Flare“; ein Flare-Tag war definiert als ein Tag, an dem der im Patiententagebuch erfasste mittlere Symptomenscore mehr als 5 betrug) ging in Teil A in der Rilonacept-Gruppe von 8,6 (Baseline) auf 0,1 (Endpunkt) zurück; im Vergleich dazu wurde in der Placebogruppe eine Änderung von 6,2 auf 5,0 verzeichnet ($p < 0,0001$ vs. Placebo).

Bei einem signifikant größeren Anteil der Patienten in der Rilonacept-Gruppe als in der Placebogruppe kam es gegenüber der Ausgangslage zu einer Verbesserung des Scores des kombinierten Endpunkts um mindestens 30 % (96 % vs. 29 % der Patienten), um mindestens 50 % (87 % vs. 8 %) sowie um mindestens 75 % (70 % vs. 0 %) ($p < 0,0001$).

In Teil A und B wiesen das von Arzt und Patient abgegebene Globalurteil zur Krankheitsaktivität sowie die vom Patienten vorgenommene Beurteilung des Grads der krankheitsbedingten Einschränkung der Aktivitäten des täglichen Lebens in der Rilonacept-Gruppe im Vergleich zur Placebogruppe signifikant bessere Werte auf.

Die mittleren Konzentrationen des C-reaktiven Proteins (CRP) waren bei den mit Rilonacept therapierten Patienten gegenüber der Ausgangslage signifikant zurückgegangen, während unter Placebo keine Veränderung verzeichnet werden konnte. Rilonacept bewirkte außerdem eine gegenüber dem Ausgangswert signifikante Abnahme der Serum-Amyloid-A-Konzentration (SAA) auf Werte innerhalb des Normalbereichs.

Während der offenen Studienverlängerung wurden die Abnahmen der mittleren Symptomenscores, CRP-Serumkonzentration und SAA-Spiegel bis zu einem Jahr aufrechterhalten.

Tabelle 3: Mittlere Symptomenscores bei Erwachsenen (ab 18 Jahren)

Teil A	Plazebo (n=24)	Rilonacept (n=23)	Teil B	Plazebo (n=23)	Rilonacept (n=22)
Baseline-Phase vor Behandlungsbeginn (Woche -3 bis 0)	2,4	3,1	Baseline-Phase unter Verum (Rilonacept) (Woche 13 bis 15)	0,2	0,3
Endpunkt-Phase (Woche 4 bis 6)	2,1	0,5	Endpunkt-Phase (Woche 22 bis 24)	1,2	0,4
Mittlere Änderung zwischen Baseline und Endpunkt	-0,3	-2,6*	Mittlere Änderung zwischen Baseline und Endpunkt	0,9	0,1**
p-Wert der Änderung gegenüber der Ausgangslage innerhalb der Gruppe	n.s.	p < 0,0001	p-Wert der Änderung gegenüber der Ausgangslage innerhalb der Gruppe	p < 0,0001	n.s.

*p < 0,0001 für den Vergleich Rilonacept vs. Plazebo

**p < 0,001 für den Vergleich Rilonacept vs. Plazebo

n.s. = nicht signifikant

Durch Vergleich der Scores der wichtigsten Symptome (key symptom scores, KSS) zwischen dem Ende der 24-wöchigen offenen Studienverlängerung (open label extension, OLE) und der Ausgangslage unter Heranziehung der zeitlich gemittelten durchschnittlichen Tagesscores erfolgte eine Beurteilung der Wirksamkeit, aufgeschlüsselt nach Altersgruppen und Diagnosen. Für die bereits in Teil A der Studie eingeschlossenen Erwachsenen werden die Ergebnisse dabei getrennt von den Daten für die erwachsenen Patienten dargestellt, die direkt in die offene Studienverlängerung aufgenommen wurden. Die Daten der vier direkt in die offene Studienverlängerung eingeschlossenen Jugendlichen sind einzeln dargestellt.

Tabelle 4: Scores der wichtigsten Symptome (KSS) nach Alter und Diagnose am Ende der 24-wöchigen Studienverlängerung (open label extension, OLE)

Gruppe	Alters- gruppe (Extrema)	Diagnose	Mittlerer KSS in der Ausgangslage	Mittlerer KSS in der Woche 24	Rückgang gegenüber Ausgangslage
In Teil A eingeschlossene Erwachsene	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 %
In OLE eingeschlossene Erwachsene	18 - <65 (18, 56)	FCAS n=8	2,3	0,2	93,0 %
In OLE eingeschlossene Jugendliche	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 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Bioverfügbarkeit von Rilonacept nach subkutaner Injektion wird auf ca. 50 % geschätzt.

Die mittleren Talspiegel (Trough) von Rilonacept lagen im Steady-State nach wöchentlichen subkutanen Dosen von 160 mg über bis zu 48 Wochen bei CAPS-Patienten bei ca. 24 µg/ml. Steady-State wurde anscheinend innerhalb von 6 Wochen erreicht.

Tabelle 5: Pharmakokinetische Kenngrößen von Rilonacept im Steady-State¹.

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

¹ Basierend auf dem PK-Modell des Untersuchungskollektivs

² Angegeben sind abgeleitete Werte.

Spezielle Patientengruppen

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion liegen keine pharmakokinetischen Daten vor. Wie bei anderen hochmolekularen Proteinen ist auch bei Rilonacept damit zu rechnen, dass die Elimination über den proteolytischen Abbau und die „Target-mediated Clearance“, also die Zielstruktur-vermittelte Elimination, erfolgt. Daher ist bei eingeschränkter Leberfunktion mit keiner klinisch relevanten Beeinflussung der Pharmakokinetik von Rilonacept zu rechnen.

Nach den Ergebnissen einer Studie mit Einmalgabe bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz war die Eliminationsrate von Rilonacept hier nicht vermindert. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass es sich bei der renalen Elimination um einen weniger wichtigen Ausscheidungsweg von Rilonacept handelt. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Zum Einfluss von Alter, Geschlecht oder Körpergewicht auf die Rilonacept-Exposition liegen keine Untersuchungen vor. Nach begrenzten Daten aus der klinischen Studie waren die Trough-Konzentrationen im Steady-State bei männlichen und weiblichen Patienten vergleichbar. Alter (26 - 78 Jahre) und Körpergewicht (50 - 120 kg) hatten allem Anschein nach keinen nennenswerten Einfluss auf die Rilonacept-Talspiegel. Ein eventueller Einfluss der Ethnie konnte nicht beurteilt werden, da an den klinischen Studien im Anwendungsgebiet CAPS ausschließlich Patienten weißer Hautfarbe („Kaukasier“) teilnahmen; darin spiegelt sich die Epidemiologie der Erkrankung wider.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie und Toxizität bei wiederholter Gabe lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

In tierexperimentellen Studien wurde die Reproduktionstoxizität untersucht. Bei Mäusen hatte ein murines Analogon von Rilonacept keinen Einfluss auf die Fertilität. Bei Affen wurde eine Untersuchung zur embryofetalen Entwicklung mit bis zum ca. 4-fachen der beim Menschen eingesetzten Dosierung von Rilonacept durchgeführt. In den behandelten Gruppen fanden sich Abnahmen der β-Östradiol-Spiegel; die Relevanz dieses Befundes ist nicht bekannt. In einer prä- und postnatalen reproduktionstoxikologischen Studie, in der Mäusen ein murines Analogon von Rilonacept in Dosierungen von 20, 100 oder 200 mg/kg KG dreimal wöchentlich subkutan verabreicht

wurde (auf KOF-Basis ist die höchste Dosis etwa 6-mal höher als die Erhaltungsdosis von 160 mg beim Menschen), wurden keine behandlungsbedingten Effekte beobachtet.

Zur Beurteilung des mutagenen bzw. kanzerogenen Potentials von Rilonacept liegen keine Genotoxizitätsstudien bzw. keine tierexperimentellen Langzeituntersuchungen vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver

Glycin
Argininhydrochlorid
Histidin
Histidinhydrochlorid-Monohydrat
Macrogol (3350)
Sucrose

Lösungsmittel

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Durchstechflasche

2 Jahre.

Verdünnte Lösung

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt so bald wie möglich, auf jeden Fall aber innerhalb von 3 Stunden nach der Rekonstitution verwendet werden, da es kein Konservierungsmittel enthält. Falls es nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung bis zur Anwendung verantwortlich, die normalerweise 24 Stunden bei 2°C bis 8°C nicht überschreiten sollte.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

Durchstechflaschen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Hinweise zur Lagerung des Arzneimittels nach Rekonstitution siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche mit dem Pulver

Durchsichtige 20-ml-Durchstechflasche aus Glas Typ I mit Gummistopfen und lackiertem Flip-off-Aluminiumsiegel, enthält 220 mg Rilonacept.

Durchstechflasche mit dem Lösungsmittel

Durchstechflaschen aus LDPE mit 5 ml Wasser für Injektionszwecke

Eine Packung enthält:

4 Durchstechflaschen mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

4 Durchstechflaschen mit Lösungsmittel
8 Einwegspritzen, 3 ml
8 Einwegnadeln, 27G x 1/2"

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Hinweise zur Rekonstitution

Rilonacept Regeneron Pulver ist vor der Anwendung mit 2,3 ml des mitgelieferten Lösungsmittels (Wasser für Injektionszwecke) unter aseptischen Bedingungen zu rekonstituieren.

Die 2,3 ml Lösungsmittel sind aus der Lösungsmittel-Durchstechflasche in eine darauf direkt aufgesetzte 3-ml-Spritze aufzuziehen und anschließend aus dieser über eine darauf aufgesetzte 1/2" lange 27G-Nadel zur Rekonstitution in die Durchstechflasche mit dem Pulver zu spritzen (um ein Endvolumen der rekonstituierten Lösung von 2,75 ml zu erhalten). Die zur Rekonstitution mit dem Lösungsmittel verwendete Nadel und Spritze sind anschließend zu verwerfen und dürfen nicht für die subkutanen Injektionen verwendet werden. Nach Einspritzen des Lösungsmittels ist der Inhalt der Durchstechflasche durch etwa einminütiges Schütteln der Durchstechflasche und anschließendes einminütiges Stehenlassen zu rekonstituieren. Die dabei entstandene Lösung mit einer Konzentration von 80 mg/ml ist ausreichend für ein entnehmbares Volumen von bis zu 2 ml zur subkutanen Anwendung.

Die rekonstituierte Lösung ist viskös, klar und farblos bis blassgelb. Vor der Injektion ist die rekonstituierte Lösung sorgfältig auf Verfärbungen und Schwebstoffe zu untersuchen. Wenn die Lösung Verfärbungen oder Schwebstoffe aufweist, darf sie nicht verwendet werden.

Hinweise zur Verabreichung

Unter aseptischen Bedingungen ist das empfohlene Applikationsvolumen, maximal 2 ml der Lösung (160 mg), mit einer neuen 1/2" langen 27G-Injektionsnadel in eine neue 3-ml-Spritze zur subkutanen Anwendung aufzuziehen.

Bei der Wahl der Stellen für die subkutane Injektion ist nach einem Rotationsschema zwischen Bauch, Oberschenkel und Oberarm abzuwechseln. Gerötete, druckempfindliche, verhärtete oder hämatomunterlaufene Hautstellen kommen für die Injektionen nicht in Frage.

Die erste vom Patienten selbst oder von dessen Pflegeperson durchgeführte Applikation von Rilonacept Regeneron soll unter der Anleitung einer entsprechend ausgebildeten medizinischen Fachkraft erfolgen. Für die nachfolgende Selbstverabreichung durch den Patienten ist dieser in der richtigen Injektionstechnik zu unterweisen. Außerdem ist sicherzustellen, dass der Patient die Technik beherrscht.

Entsorgung

Jede Durchstechflasche darf nur für eine einzige Dosis verwendet werden. Nach Entnahme der Lösung ist die Durchstechflasche zu verwerfen.

Die Patienten bzw. deren Pflegepersonen sind in der sachgerechten Entsorgung der Durchstechflaschen, Nadeln und Spritzen zu unterweisen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Regeneron UK Limited

40 Bank Street
E14 5DS London
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/09/582/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 23. Oktober 2009

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFES/DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

Arzneimittel, nicht für den Verkehr zugelassen

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

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

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

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

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

• **Amtliche Chargenfreigabe**

Gemäß Artikel 114 der Richtlinie 2001/83/EG wird die amtliche Chargenfreigabe von einem amtlichen Arzneimittelkontrolllabor oder einem zu diesem Zweck benannten Labor vorgenommen.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

Vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen ist zu gewährleisten, dass vor der Markteinführung allen Ärzten, die Rilonacept Regeneron voraussichtlich verschreiben/anwenden werden, ein Informationspaket für Ärzte bestehend aus:

- Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels
- Ärzte-Information
- Patientenpass

zur Verfügung gestellt wird.

In der Ärzte-Information müssen folgende Hauptaussagen enthalten sein:

- Risiko schwerwiegender Infektionen, einschließlich opportunistischer bakterieller, viraler und Pilzinfektionen, bei Patienten, die mit Rilonacept Regeneron behandelt werden;
- Risiko akuter Reaktionen im Zusammenhang mit der Injektion;
- Notwendigkeit der Unterweisung der Patienten in der richtigen Injektionstechnik für die Selbstverabreichung, sofern der Patient dazu bereit und in der Lage ist, ferner Anleitung für medizinisches Fachpersonal zur Meldung von Anwendungsfehlern;
- nachgewiesenes oder mögliches Immunogenitätsrisiko, das zu immunvermittelten Symptomen führen kann;
- Notwendigkeit einer vom Arzt jährlich durchzuführenden klinischen Untersuchung der Patienten im Hinblick auf ein möglicherweise erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Malignomen;

- Notwendigkeit der Kontrolle der Neutrophilenzahl vor Therapiebeginn, nach 1 bis 2 Monaten sowie danach in regelmäßigen Abständen unter der Behandlung mit Rilonacept Regeneron, da die Behandlung mit Rilonacept Regeneron bei Patienten mit Neutropenie nicht begonnen werden soll;
- Notwendigkeit der Überwachung der Patienten auf Veränderungen der Blutfettwerte;
- nicht bekannte Sicherheit von Rilonacept Regeneron bei Schwangeren und Stillenden und damit zusammenhängend die Notwendigkeit, dass der Arzt dieses Risiko mit den Patientinnen für den Fall bespricht, dass diese schwanger werden oder schwanger werden möchten;
- korrekte Patientenführung im Hinblick auf Wechselwirkungen mit Vakzinen;
- Möglichkeit der Einbringung von Patienten in ein Register zur vereinfachten Erhebung von Daten zur Langzeitwirksamkeit und -sicherheit;
- Zweck und Verwendung des Patientenpasses.

Pharmakovigilanz-System

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss gewährleisten, dass das Pharmakovigilanz-System, vorgelegt in Modul 1.8.1 des Zulassungsantrags, vorhanden und funktionsfähig ist, bevor das Arzneimittel in den Verkehr gebracht wird und während das Arzneimittel im Verkehr ist.

Risiko-Management-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen verpflichtet sich, die im Pharmakovigilanz-Plan dargestellten Studien und zusätzlichen Pharmakovigilanz-Aktivitäten, wie im RMP vereinbart, dargelegt in Modul 1.8.2. der Zulassung und alle künftigen mit dem Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP, durchzuführen.

Laut „CHMP Guideline on Risk Management Systems for medicinal products for human use“ muss der aktualisierte RMP zeitgleich mit dem nächsten „Periodic Safety Update Report“ (PSUR) eingereicht werden.

Zusätzlich ist ein aktualisierter RMP einzureichen

- wenn neue Informationen erhalten werden, die einen Einfluss auf die derzeitigen Sicherheits-Spezifikationen, den Pharmakovigilanz-Plan oder Aktivitäten zur Risikominimierung haben könnten
- innerhalb von 60 Tagen nach Erreichen eines wichtigen Meilensteins (Pharmakovigilanz oder Risikominimierung)
- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur.

PSURs

Bis vom CHMP anderweitig entschieden, muss der PSUR Einreichungs-Zyklus des Arzneimittels dem halbjährlichen Zyklus folgen.

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

Nicht zutreffend.

- **VERPFLICHTUNG ZUR DURCHFÜHRUNG VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss innerhalb des angegebenen Zeitrahmens die folgenden Maßnahmen abschließen:

Beschreibung	Fällig am
Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss einen aktualisierten Risiko-Management-Plan (RMP) einreichen, der die zusätzliche	Innerhalb eines Monats nach

Pharmakovigilanz-Aktivität in Form der Durchführung einer Toxizitätsstudie zur embryofetalen Entwicklung bei Cynomolgus-Affen hinreichend beschreibt, um das mögliche Risiko von fetalen Defekten genauer zu untersuchen.	Benachrichtigung über die Kommissionsentscheidung
---	---

- **SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“**

Da dies eine Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ gemäß Artikel 14(8) der Verordnung (EC) Nr 726/2004 ist, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des angegebenen Zeitrahmens die folgenden Maßnahmen durchführen:

Beschreibung	Fälligkeits-datum
<p>Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wird aufgefordert, sowohl für Erwachsene als auch für Kinder in regelmäßigen Abständen Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten aus dem Globalen Register vorzulegen. Angesichts des Orphan-Status der Erkrankung bestehen Bedenken im Hinblick auf die Tatsache, dass eine begrenzte Zahl pädiatrischer Patienten in die klinischen Studien eingeschlossen wurde und Daten zur Wirkung einer langfristigen IL-1β-Unterdrückung fehlen. Die fortlaufende Erfassung von Daten aus dem Sicherheits- und Wirksamkeitsregister für Kinder ist beizubehalten; von besonderem Interesse sind dabei Infektionsrisiken und eine mögliche Beeinträchtigung der Immunreaktionen, wie zum Beispiel die Reaktion auf Impfungen, sowie das Wachstum. Darüber hinaus wird der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen aufgefordert, Fälle mit Wirkungsverlust zu bewerten. Dabei soll ermittelt werden, ob dieser Wirkungsverlust auf PK/PD-Veränderungen im Zeitverlauf oder die Bildung von Antikörpern zurückzuführen ist. Zusammen mit den PSURs sind vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen aktualisierte Meldungen zu den Rekrutierungsraten und jeglichen Zwischenergebnissen vorzulegen.</p> <p>Die Patienten sind so lange im Register einzuschließen, bis beide der folgenden Bedingungen erfüllt sind: 5-jährige Rekrutierungsphase und 200 eingeschlossene Patienten.</p>	Zusammen mit PSUR
<p>Insbesondere für pädiatrische Patienten sind weitere pharmakokinetische Expositionsdaten im Steady-State (AUC, C_{max}, C_{min} im Steady-State) erforderlich. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wird aufgefordert, eine PK-Studie bei Kindern durchzuführen.</p>	30.09.2012

ANHANG III

ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Arzneimittel nicht länger zugelassen

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Riloncept Regeneron 80 mg/ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Riloncept

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche mit Pulver enthält 220 mg Riloncept. Nach der Rekonstitution enthält jeder ml Lösung 80 mg Riloncept.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält ebenfalls: Glycin, Argininhydrochlorid, Histidin, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Macrogol (3350), Sucrose und Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

Enthält:

- 4 Durchstechflaschen mit Pulver mit jeweils 220 mg Riloncept
- 4 Durchstechflaschen mit jeweils 5 ml Lösungsmittel
- 8 Einwegspritzen, 3 ml
- 8 Einwegnadeln, 27G x 1/2"

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Subkutane Anwendung.

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.
Durchstechflaschen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

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

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Regeneron UK Limited
40 Bank Street
E14 5DS London
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/09/582/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Der Begründung für das Nicht-Aufnehmen der Braille-Schrift wird zugestimmt.

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE MIT DEM PULVER

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Riloncept Regeneron 80 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Riloncept

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält 220 mg Riloncept. Jeder ml der rekonstituierten Lösung enthält 80 mg Riloncept.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält ebenfalls: Glycin, Argininhydrochlorid, Histidin, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Macrogol (3350), Sucrose

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.
220 mg Riloncept

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Subkutane Anwendung.

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.
Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Regeneron UK Limited
40 Bank Street
E14 5DS London
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/09/582/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Der Begründung für das Nicht-Aufnehmen der Braille-Schrift wird zugestimmt.

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT FÜR DAS LÖSUNGSMITTEL

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

Lösungsmittel für Rilonacept Regeneron

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

5 ml

6. WEITERE ANGABEN

Wasser für Injektionszwecke.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

B. PACKUNGSBEILAGE

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Gebrauchsinformation: Information für den Anwender
Riloncept Regeneron 80 mg/ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer
Injektionslösung
Riloncept

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

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

Was in dieser Packungsbeilage steht:

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

1. WAS IST RILONACEPT REGENERON UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Riloncept Regeneron wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit stark ausgeprägten Symptomen der familiären Kälteurtikaria (auch als familiäres kälteinduziertes autoinflammatorisches Syndrom oder kurz FCAS bezeichnet) oder des Muckle-Wells-Syndroms (MWS).

Riloncept Regeneron gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die als Interleukin-Rezeptor-Inhibitoren bezeichnet werden. Riloncept Regeneron hemmt die Wirkung bestimmter Substanzen, darunter zum Beispiel Interleukin-1-beta (IL-1-beta). Bei Patienten mit CAPS (so genannten Cryopyrin-assoziierten periodischen (Fieber)syndromen) bildet der Körper zu viel IL-1-beta. Dadurch kann es zu Beschwerden wie Fieber, Kopfschmerzen, Abgeschlagenheit, Hautausschlag und Gelenk- und Muskelschmerzen kommen. Durch Hemmung der Wirkung von IL-1-beta führt Riloncept Regeneron zu einer Verbesserung dieser Krankheitserscheinungen.

Wenn Sie Fragen dazu haben, wie Riloncept Regeneron wirkt oder warum Ihnen dieses Arzneimittel verschrieben wurde, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt.

2. WAS SOLLTEN SIE VOR DER ANWENDUNG VON RILONACEPT REGENERON BEACHTEN?

Riloncept Regeneron darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Riloncept oder einen der sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind (diese sind in Abschnitt 6 aufgeführt);
- wenn Sie an einer aktiven, schweren Infektion leiden.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Riloncept Regeneron anwenden.

Sie müssen Ihren Arzt informieren, wenn Sie:

- an einer Infektion leiden;
- an Tuberkulose leiden oder mit jemandem, der an Tuberkulose leidet bzw. litt, in engem Kontakt waren;
- an Infektionen leiden, die immer wiederkommen;
- bei Ihnen eine Impfung geplant ist.
-

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Riloncept Regeneron wird bei Kindern unter 12 Jahren nicht empfohlen.

Anwendung von Riloncept Regeneron zusammen mit anderen Arzneimitteln

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

Insbesondere sollten Sie Ihren Arzt informieren, wenn Sie eins oder mehrere der folgenden Arzneimittel anwenden:

- Andere Arzneimittel, die Interleukin 1 hemmen, wie z. B. Anakinra oder Canakinumab.
- Sogenannte Tumornekrosefaktor-Inhibitoren (wie z. B. Etanercept, Adalimumab oder Infliximab), die vor allem bei Rheuma- oder Autoimmunerkrankungen angewendet werden.
- Alle sonstigen Arzneimittel für chronische Erkrankungen, da Riloncept Regeneron den Abbau anderer Arzneimittel, z. B. den von Warfarin (einem Blutverdünner), in der Leber beeinflussen kann. Gegebenenfalls werden von Ihrem Arzt bestimmte Untersuchungen durchgeführt und die Dosierungen solcher Arzneimittel angepasst.

Schwangerschaft und Stillzeit

Riloncept Regeneron wurde nicht bei schwangeren Frauen getestet und darf daher während der Schwangerschaft nur bei eindeutiger Notwendigkeit angewendet werden. Während der Behandlung mit Riloncept Regeneron und mindestens bis zu sechs Wochen nach der letzten Anwendung ist der Eintritt einer Schwangerschaft zu verhindern, daher müssen entsprechende Maßnahmen zur Verhütung getroffen werden. Wenn Sie schwanger sind oder glauben, schwanger zu sein, oder eine Schwangerschaft planen, informieren Sie Ihren Arzt, bevor Sie dieses Arzneimittel anwenden.

Zur Sicherheit der Anwendung von Riloncept Regeneron in der Stillzeit ist nichts bekannt. Wenn Sie stillen, müssen Sie vor der Anwendung von Riloncept Regeneron Ihren Arzt um Rat fragen.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Manche der mit CAPS oder der Behandlung mit Riloncept Regeneron einhergehenden Symptome, wie zum Beispiel Schwindel (Vertigo), können Ihre Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen. Wenn es bei Ihnen zu Schwindel kommt, dürfen Sie sich erst dann an das Steuer eines Fahrzeugs setzen oder Werkzeuge oder Maschinen bedienen, wenn diese Erscheinungen wieder vollständig abgeklungen sind.

Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt, Ihre Pflegekraft oder Ihren Apotheker um Rat.

3. Wie ist Riloncept Regeneron anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Anweisung des Arztes an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

Riloncept Regeneron ist zur subkutanen Anwendung vorgesehen. Dies bedeutet, dass das Arzneimittel mit einer kurzen Nadel in das direkt unter der Haut gelegene Fettgewebe gespritzt wird.

Dosierung von Riloncept Regeneron

Erwachsene (einschließlich ältere Patienten)

- Die erste Dosis besteht aus 2 Injektionen zu jeweils 2 ml Lösung, die am selben Tag an zwei verschiedenen Stellen zu spritzen sind.
- Danach beträgt die empfohlene Dosis 1 Injektion zu 2 ml wöchentlich.

Jugendliche (zwischen 12 und 17 Jahren)

Die Dosis hängt vom Körpergewicht des Patienten ab und ist somit von Patient zu Patient unterschiedlich. Ihr Arzt wird Ihnen die Menge des zu injizierenden Arzneimittels mitteilen.

- Die Behandlung ist mit einer Anfangsdosis von 4,4 Milligramm (mg) pro Kilogramm Körpergewicht, aber höchstens 320 mg, zu beginnen. Diese erste Dosis wird in Form von einer oder zwei Injektionen gegeben.
- Anschließend beträgt die empfohlene Dosis 2,2 mg pro Kilogramm bis zu höchstens 160 mg, die einmal wöchentlich jeweils am selben Wochentag gespritzt wird.

In beiden Fällen wird die jeweils zu spritzende Menge vom Arzt berechnet. Die Dosierung von Riloncept Regeneron muss gegebenenfalls dem Wachstum des Kindes angepasst werden. Sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt, bevor Sie eine Dosisanpassung vornehmen.

Wie ist Riloncept Regeneron zu spritzen?

Riloncept Regeneron wird unter die Haut gespritzt (subkutan). Die erste Riloncept Regeneron-Injektion soll unter der Aufsicht einer entsprechend ausgebildeten medizinischen Fachkraft erfolgen. Sie bzw. Ihre Pflegeperson werden in der Herstellung der Lösung aus dem Pulver und dem Lösungsmittel, der Vorbereitung der Spritze sowie der Gabe der Injektion entsprechend unterwiesen.

Bitte lesen Sie den Abschnitt „Anweisung zur Anwendung des Riloncept Regeneron-Pulvers zur Herstellung einer Injektionslösung“ am Ende dieser Packungsbeilage. Bei Fragen wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt, Apotheker oder an das medizinische Fachpersonal.

Wenn Sie eine größere Menge Riloncept Regeneron angewendet haben, als Sie sollten

Wenn Sie versehentlich eine größere Menge Riloncept Regeneron als empfohlen spritzen, setzen Sie sich bitte sofort mit Ihrem Arzt in Verbindung.

Wenn Sie die Anwendung von Riloncept Regeneron vergessen haben

Wenn Sie eine Anwendung von Riloncept Regeneron vergessen haben und Ihnen dies innerhalb weniger Tage auffällt, holen Sie die Injektion bitte nach, sobald Sie daran denken. Die nächste Dosis spritzen Sie dann bitte wieder zum üblichen Zeitpunkt. Spritzen Sie nicht die doppelte Dosis, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben. Spritzen Sie Riloncept Regeneron höchstens einmal wöchentlich.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

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

Sie müssen Ihren Arzt sofort informieren, wenn es bei Ihnen während der Behandlung mit Riloncept Regeneron zu einer der folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen kommt:

- **Schwerwiegende Infektion.** Wenn es bei Ihnen während der Behandlung mit Riloncept Regeneron zu Anzeichen einer Infektion kommt, müssen Sie Ihren Arzt sofort informieren. Zu den Anzeichen

einer Infektion gehören:

- Fieber über mehr als drei Tage und weitere möglicherweise mit einer Infektion in Zusammenhang stehende Beschwerden wie länger anhaltender Husten, länger anhaltende Kopfschmerzen oder lokale Rötung, Überwärmung oder Schwellung der Haut.

Bei einer schweren Infektion müssen Sie die Behandlung mit Rilonacept Regeneron absetzen.

• **Allergische Reaktion.** Wenn es bei Ihnen während der Behandlung mit Rilonacept Regeneron zu Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion (allergischen Reaktion) kommt (zum Beispiel Engegefühl im Brustkorb, Keuchatmung, Atemnot, starker Schwindel oder starke Benommenheit, Schwellung der Lippen oder Ausschlag während oder nach der Injektion), müssen Sie die Anwendung von Rilonacept Regeneron beenden und sofort Ihren Arzt informieren.

Sehr häufige Nebenwirkungen (Auftreten bei 1 oder mehreren Anwendern von 10)

- Reaktionen an der Einstichstelle (wie z. B. Rötung, Schwellung, Juckreiz und Bluterguss an der Injektionsstelle).
- Infektion der oberen Atemwege
- Nasennebenhöhleninfektion
- Kopfschmerzen

Häufige Nebenwirkungen (Auftreten bei 1 bis zu 10 Anwendern von 100)

- Virusinfektion
- Bronchitis
- Haut-, Augen- oder Ohreninfektion
- Müdigkeit (Fatigue)
- Blutdruckanstieg
- Lungenentzündung
- Magen- bzw. Darminfektion
- Schwindel
- Anfallsartige Hautrötung mit Hitzegefühl (Flush)
- Allergische Reaktion
- Angst
- Schlaflosigkeit

Gelegentliche Nebenwirkungen (Auftreten bei 1 bis zu 10 Anwendern von 1.000)

- Hirnhautentzündung
- Entzündung der Regenbogenhaut des Auges (Iritis)

Ferner kann es zu Veränderungen Ihrer Cholesterinwerte oder der Zahl bestimmter Blutkörperchen kommen. Diese Laborwerte werden von Ihrem Arzt kontrolliert.

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

5. Wie ist Rilonacept Regeneron aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem Verfalldatum, welches auf dem Umkarton und dem Etikett der Durchstechflasche nach „Verwendbar bis“ bzw. „Verw. bis“ angegeben ist, nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

Durchstechflaschen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Die Rilonacept Regeneron-Lösung ist möglichst sofort nach der Herstellung zu verwenden, da sie kein Konservierungsmittel enthält. Falls erforderlich kann die Lösung bei Raumtemperatur aufbewahrt werden, sollte dann aber innerhalb von 3 Stunden nach der Herstellung verwendet werden.

Die Lösung ist dickflüssig, klar und farblos bis blassgelb. Vor der Injektion ist die Lösung sorgfältig auf Verfärbungen und Schwebstoffe zu untersuchen. Wenn die Lösung Verfärbungen oder Schwebstoffe aufweist, darf sie nicht verwendet werden.

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

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Rilonacept Regeneron enthält

Der Wirkstoff ist Rilonacept. Jede Durchstechflasche mit dem Pulver enthält 220 mg Rilonacept. Nach der Rekonstitution enthält jeder ml Lösung 80 mg Rilonacept.

Die sonstigen Bestandteile des Pulvers sind Glycin, Argininhydrochlorid, Histidin, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Macrogol (3350) und Sucrose. Das Lösungsmittel ist Wasser für Injektionszwecke.

Wie Rilonacept Regeneron aussieht und Inhalt der Packung

Rilonacept Regeneron wird als Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Durchstechflasche geliefert. Das Pulver ist weiß bis gebrochen weiß.

Das Lösungsmittel wird in einer durchsichtigen Durchstechflasche aus Kunststoff geliefert. Das Lösungsmittel ist eine farblose Flüssigkeit.

Eine Packung enthält:

4 Durchstechflaschen mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
4 Durchstechflaschen mit Lösungsmittel
8 Einwegspritzen, 3 ml
8 Einwegnadeln, 27G x ½"

Pharmazeutischer Unternehmer

Regeneron UK Limited
40 Bank Street
E14 5DS London
Vereinigtes Königreich

Hersteller

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Dieses Arzneimittel wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen.

Das bedeutet, dass es nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird alle neuen Informationen zu diesem Arzneimittel, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Packungsbeilage aktualisiert werden.

Weitere Informationsquellen

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

Diese Packungsbeilage ist auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur in allen EU-Amtssprachen verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANWEISUNG ZUR ANWENDUNG DES RILONACEPT REGENERON-PULVERS ZUR HERSTELLUNG EINER INJEKTIONS-LÖSUNG

Siehe auch Abschnitt 3 „Durchführung der Injektion“.

Lesen Sie diese Anweisungen vollständig durch, bevor Sie mit der Anwendung beginnen.

Benötigte Materialien:

- 8 sterile Einwegspritzen (3 ml)
- 8 sterile Einwegnadeln (27G x ½")
- 4 Durchstechflaschen Rilonacept Regeneron-Pulver
- 4 Durchstechflaschen mit sterilem Wasser (Lösungsmittel)

Außerdem benötigen Sie die folgenden Materialien, die nicht Teil des Packungsinhalts von Rilonacept Regeneron sind, aus der Apotheke:

- Alkoholtupfer
- Mulltupfer
- Durchstechsicheres Behältnis (zur Entsorgung der Nadeln, Spritzen und Durchstechflaschen)

Fragen Sie Ihren Apotheker nach diesen Materialien.

Allgemeine Richtlinien für die Verabreichung einer Rilonacept Regeneron-Injektion:

- Überprüfen Sie das auf dem Rilonacept Regeneron-Umkarton und der -Durchstechflasche angegebene Verfalldatum (Monat und Jahr). Dieses Datum ist nach den Buchstaben „Verw. bis“ angegeben. Sie dürfen Rilonacept Regeneron nach dem Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.
- Berühren Sie weder die Nadeln noch den Gummistopfen der Rilonacept Regeneron-Durchstechflasche mit den Händen. Wenn Sie den Gummistopfen versehentlich berühren, wischen Sie ihn bitte mit einem frischen Alkoholtupfer ab.
- Wenn Sie eine Nadel berühren oder die Nadel mit einer Oberfläche in Berührung kommt, entsorgen Sie bitte die ganze Spritze im durchstechsicheren Behältnis und beginnen mit einer neuen Spritze von vorn.
- Sie dürfen die Nadeln und Spritzen nur ein einziges Mal verwenden.
- Um sich selbst und andere vor möglichen Stichverletzungen zu schützen, ist es sehr wichtig, dass Sie jede Spritze mit der aufgesetzten Nadel sofort nach deren Verwendung im durchstechsicheren Behältnis entsorgen. **Versuchen Sie nicht, die Kappe wieder auf die Nadel zu setzen.**

SCHRITT 1: Vorbereitung einer Injektion

1. Waschen Sie sich gründlich die Hände.
2. Legen Sie bitte die folgenden Gegenstände auf einer sauberen, ebenen Arbeitsfläche bereit (siehe Abbildung 1):
 - 2 sterile 3-ml-Einwegspritzen):
 - eine zum Hinzufügen von sterilem Wasser zum Rilonacept Regeneron-Pulver
 - eine zur Injektion
 - 2 sterile Einwegnadeln (27G x ½")
 - eine zum Hinzufügen des sterilen Wassers zum Rilonacept Regeneron-Pulver
 - eine zur Injektion
 - 1 Durchstechflasche mit Rilonacept Regeneron-Pulver

- 1 Durchstechflasche mit sterilem Wasser (Lösungsmittel)
- 3 Alkoholtupfer
- 1 Mulltupfer
- 1 Durchstechsicheres Behältnis (zur Entsorgung der Nadeln, Spritzen und Durchstechflaschen)

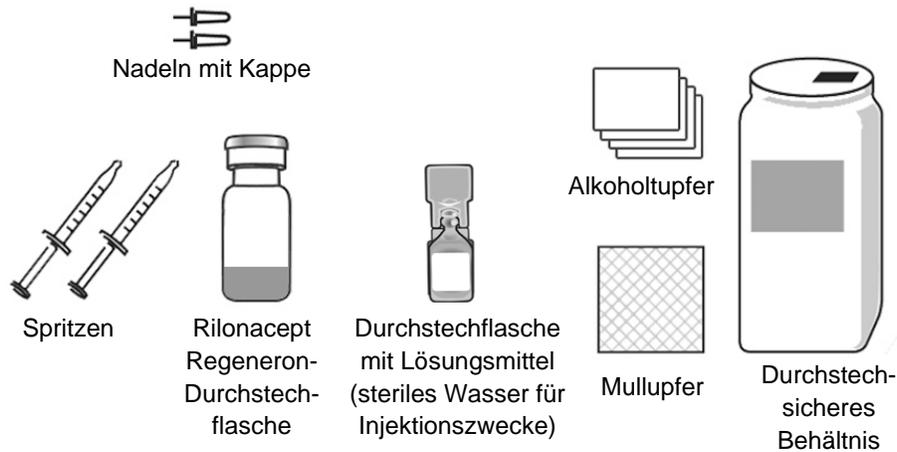


Abbildung 1

SCHRITT 2: Vorbereitung der Durchstechflasche mit Rilonacept Regeneron-Pulver

1. Entfernen Sie die Kunststoffkappe von der Rilonacept Regeneron-Durchstechflasche.
2. Streichen Sie mit einem Alkoholtupfer in nur einer Richtung über die Oberseite der Rilonacept Regeneron-Durchstechflasche.
3. Stellen Sie die Durchstechflasche beiseite.

SCHRITT 3: Füllen einer Spritze mit sterilem Wasser für die Injektion (Lösungsmittel)

1. Entfernen Sie den Plastikverschluss oben auf der Durchstechflasche, die das sterile Wasser für die Injektion enthält.
2. Öffnen Sie die Verpackung einer 27G-Nadel durch Auseinanderziehen der Laschen. Dann legen Sie die Nadel mit aufgesteckter Kappe auf eine saubere Fläche. Öffnen Sie nun die Verpackung einer Spritze durch Auseinanderziehen der Laschen.

3. Verbinden Sie die exponierte Oberseite der Durchstechflasche mit dem sterilen Wasser mit der Düsen­seite der Spritze. Befestigen Sie dazu die Spritze auf der Durchstechflasche mit dem sterilen Wasser durch eine Drehbewegung (siehe Abbildung 2).



Abbildung 2

4. Halten Sie die Durchstechflasche mit dem sterilen Wasser (Lösungsmittel) mit der einen Hand und die Spritze mit der anderen Hand. Drehen Sie die Durchstechflasche vorsichtig um, sie auf dem Kopf steht. Halten Sie die Spritze in Augenhöhe, ziehen Sie den Spritzenkolben bis zur 2,5 ml-Markierung zurück, damit das sterile Wasser (Lösungsmittel) von der Durchstechflasche in die Spritze fließt (siehe Abbildung 3).

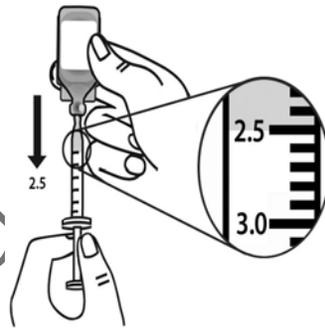


Abbildung 3

5. Entfernen Sie die Durchstechflasche von der Spritze. Halten Sie nun den Spritzenzylinder mit der einen Hand und verbinden Sie die 27G-Nadel mit der Spitze der Spritze, indem Sie sie mit der anderen Hand drehen, bis sie fest sitzt (siehe Abbildung 4).

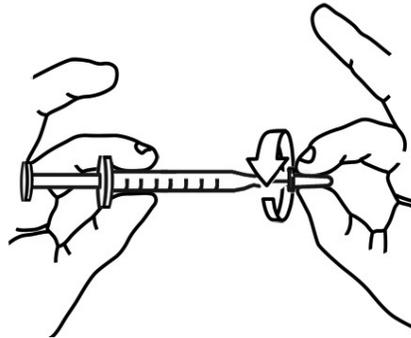


Abbildung 4

6. Drehen Sie die Spritze nun so, dass die Nadel senkrecht nach oben zeigt. Ziehen Sie die Kappe gerade von der Nadel ab. Klopfen Sie leicht an die Spritze, damit die vorhandenen Luftblasen zur Nadel hin aufsteigen (siehe Abbildung 5).



Abbildung 5

Arzneimittel
er zulassen

- Halten Sie die Spritze so, dass die Nadel senkrecht nach oben zeigt. Das sterile Wasser sollte die 2,3 ml-Marke erreichen (siehe Abbildung 6). Wenn sich mehr steriles Wasser in der Spritze befindet, drücken Sie auf den Spritzenkolben, damit der Überschuss an sterilem Wasser austritt und das Wasser die 2,3 ml-Marke erreicht.

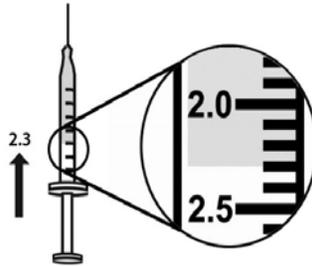


Abbildung 6

SCHRITT 4: Auflösen des Rilnacept Regeneron-Pulvers im sterilen Wasser zur Herstellung der Injektionslösung

- Halten Sie die Durchstechflasche mit dem Rilnacept Regeneron-Pulver mit der einen Hand auf einer festen Fläche fest.
- Nehmen Sie die Spritze mit dem sterilen Wasser (Lösungsmittel) in die andere Hand und führen Sie die Nadel langsam senkrecht nach unten durch die Mitte des Gummistopfens in die Durchstechflasche mit dem Rilnacept Regeneron-Pulver ein. Drücken Sie den Spritzenkolben ganz nach unten, damit das sterile Wasser (Lösungsmittel) aus der Spritze in die Durchstechflasche laufen kann (siehe Abbildung 7).

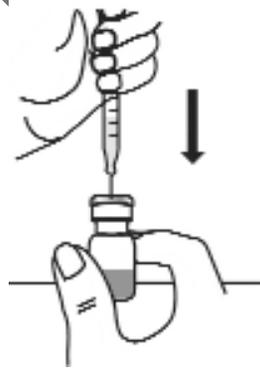


Abbildung 7

- Ziehen Sie die Nadel mit der Spritze aus dem Stopfen und entsorgen Sie die mit der Nadel verbundene Spritze und die Durchstechflasche mit dem sterilen Wasser (Lösungsmittel) im durchstechsicheren Behältnis. Versuchen Sie nicht, die Kappe wieder auf die Nadel aufzusetzen.
- Halten Sie die Durchstechflasche mit der Mischung aus Pulver und sterilem Wasser (Lösungsmittel) schräg (nicht senkrecht) mit dem Daumen und einem Finger an der Oberseite und am Boden und schütteln Sie die Durchstechflasche etwa eine Minute lang schnell hin und her (von einer Seite zur anderen).

5. Stellen Sie die Durchstechflasche zurück auf den Tisch und lassen Sie sie dort etwa eine Minute lang stehen.
6. Überprüfen Sie, ob die Durchstechflasche Partikel und nicht aufgelöste Pulverklümpchen enthält.
7. Wenn sich das Pulver nicht vollständig aufgelöst hat, schütteln Sie die Durchstechflasche noch einmal 30 Sekunden lang schnell hin und her. Lassen Sie die Durchstechflasche anschließend nochmals etwa eine Minute lang stehen.
8. Wiederholen Sie Schritt 7 so oft, bis sich das Pulver vollständig aufgelöst hat und die entstandene Lösung klar ist.
9. Die aufgelöste Riloncept Regeneron-Lösung muss dickflüssig, klar und farblos bis blassgelb sein. Wenn die Lösung verfärbt oder trübe ist oder Schwebstoffe enthält, darf sie nicht verwendet werden (siehe Abbildung 8).

HINWEIS: Wenn das aufgelöste Riloncept Regeneron verfärbt ist oder Schwebstoffe enthält, melden Sie das bitte Ihrer Apotheke.

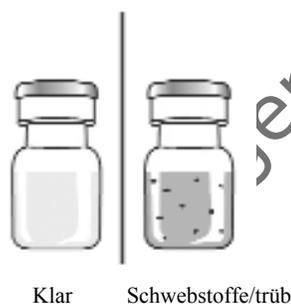


Abbildung 8

10. Führen Sie am besten gleich im Anschluss den nächsten Schritt durch und spritzen Sie das Arzneimittelgleich nach dem Auflösen des Riloncept Regeneron-Pulvers in sterilem Wasser (Lösungsmittel). Falls erforderlich kann das Produkt bei Raumtemperatur (20 bis 25°C) bis zu höchstens 3 Stunden aufbewahrt werden. Riloncept Regeneron ist vor Licht zu schützen.

SCHRITT 5: Vorbereitung der Injektion

1. Halten Sie die Durchstechflasche mit der Lösung auf einer festen Arbeitsfläche fest und wischen Sie die Oberseite der Durchstechflasche mit einem frischen Alkoholtupfer ab.
2. Öffnen Sie die Verpackung einer neuen, sterilen Einwegnadel. Öffnen Sie die Verpackung einer neuen Einwegspritze. Befestigen Sie die Nadel sicher an der Spritze, ohne die Nadelabdeckung zu entfernen.
3. Halten Sie die Spritze aufrecht in Augenhöhe. Ziehen Sie bei aufgesetzter Nadelabdeckung den Kolben der Spritze zurück zur Markierung, die dem Lösungsvolumen entspricht, das Ihr Arzt für die Injektion verordnet hat, wodurch die Spritze mit Luft gefüllt wird (siehe Abbildung 9).

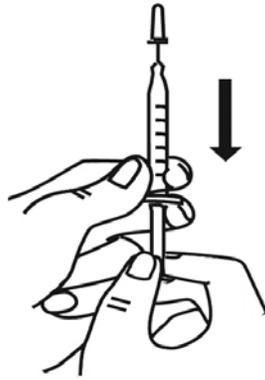


Abbildung 9

4. Ziehen Sie die Kappe von der Nadel ab und achten Sie dabei darauf, dass Sie die Nadel nicht berühren. Halten Sie die Durchstechflasche auf einer ebenen Arbeitsfläche fest und stechen Sie mit der Nadel langsam senkrecht nach unten durch den Stopfen hindurch. Drücken Sie dann den Kolben herunter und drücken Sie so die gesamte Luft in die Durchstechflasche (siehe Abbildung 10).

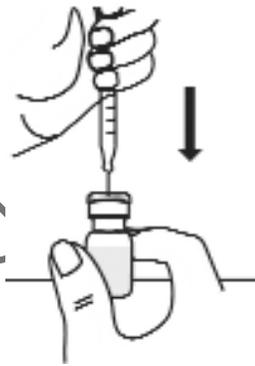


Abbildung 10

5. Halten Sie die Durchstechflasche mit der einen Hand und die Spritze mit der anderen Hand und drehen Sie die Durchstechflasche über Kopf, so dass die Nadel senkrecht nach oben zeigt. Halten Sie die Durchstechflasche in Augenhöhe.

6. Achten Sie darauf, dass die Nadelspitze in der Flüssigkeit bleibt und ziehen Sie den Kolben langsam bis zu der Marke auf der Spritzenskala zurück, die der Ihnen vom Arzt verordneten Menge an Arzneimittel entspricht (siehe Abbildung 11).

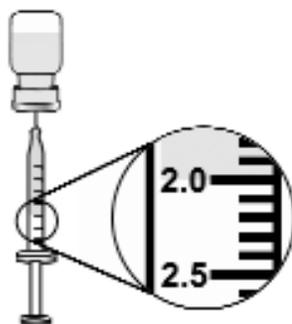


Abbildung 11

7. Klopfen Sie leicht an die Spritze, damit eventuell vorhandene Luftblasen zur Nadel hin aufsteigen. Drücken Sie dann langsam und vorsichtig auf den Kolben, sodass die gesamte Luft durch die Nadel entweicht.
8. Überprüfen Sie, ob sich die von Ihrem Arzt verordnete Menge des Arzneimittels in der Spritze befindet.
9. Entsorgen Sie die Durchstechflasche auch dann im durchstechsicheren Behältnis, wenn in der Flasche eventuell noch Restmengen des Arzneimittels enthalten sind. Jede Rilonacept Regeneron-Durchstechflasche darf nur ein einziges Mal verwendet werden.
10. Halten Sie die Spritze mit der aufgesetzten Nadel „spritzbereit“ in der Hand. Sie dürfen die Nadel weder mit den Händen berühren noch mit anderen Oberflächen in Berührung kommen lassen. Führen Sie die Injektion wie im nachfolgenden Schritt 6 beschrieben durch.

SCHRITT 6: Durchführung der Injektion

1. Rilonacept Regeneron wird direkt unter die Haut gespritzt. Das Arzneimittel darf nicht in einen Muskel, eine Vene oder in eine Arterie gespritzt werden.

Injektionsort

Wählen Sie bei jeder Injektion eine andere Stelle, um Ihre Haut zu schonen.

Durch das Ändern der Einstichstellen wird Hautreizungen vorgebeugt und eine bessere Aufnahme des Arzneimittels durch den Körper gewährleistet. Wenn Sie Fragen zum Rotationsschema haben, fragen Sie bitte Ihren Arzt.

- Druckempfindliche, gerötete oder verhärtete Hautstellen kommen für eine Injektion nicht in Frage. Wenn eine Hautstelle druckempfindlich ist oder sich verhärtet anfühlt, nehmen Sie die Injektionen so lange an anderen Hautstellen vor, bis sich die Druckempfindlichkeit oder Verhärtung wieder zurückgebildet hat.
- Informieren Sie Ihren Arzt über alle Hautreaktionen wie Rötungen, Schwellungen und Verhärtungen.

- Für die Rilonacept Regeneron-Injektionen kommen die rechte und linke Bauchseite und der rechte und linke Oberschenkel in Frage. Wenn die Injektionen bei Ihnen von jemand anderem durchgeführt werden, kann auch in die Oberarme gespritzt werden (siehe Abbildung 12):

(Um den Bauchnabel herum müssen Sie bei den Injektionen einen Mindestabstand von 5 cm einhalten.)



Abbildung 12

2. Wählen Sie die Einstichstelle aus. Wischen Sie den Bereich in einer in der Mitte der Injektionsstelle beginnenden und nach außen laufenden Kreisbewegung mit einem frischen Alkoholtupfer ab. Lassen Sie den Alkohol vollständig an der Luft abtrocknen. Berühren Sie diesen Bereich vor der Injektion nicht mehr.
3. Halten Sie die Spritze wie einen Stift in der einen Hand.
4. Mit der anderen Hand drücken Sie nun die Haut im Bereich der gereinigten Stelle vorsichtig zu einer Hautfalte zusammen und halten diese fest.
5. Stechen Sie die Nadel mit einer kurzen schnellen Bewegung gerade (in einem Winkel von 90°) in die Haut (siehe Abbildung 13a). Drücken Sie den Kolben noch nicht herunter, während Sie die Nadel in die Haut stechen. Bei kleinen Kindern oder Personen mit wenig Unterhautfett ist gegebenenfalls in einem Winkel von 45° einzustechen (siehe Abbildung 13b).

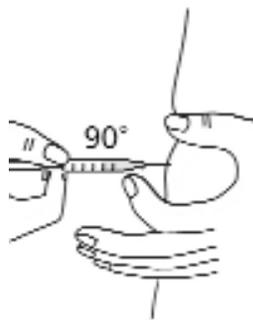


Abbildung 13a (Erwachsene)

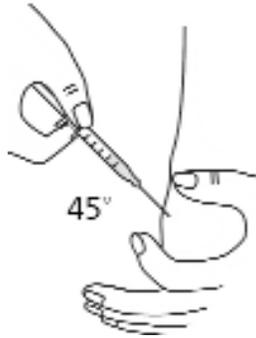


Abbildung 13b (kleine Kinder und sehr schlanke Patienten)

6. Sobald die Nadel vollständig in die Haut eingeführt ist, lassen Sie die gehaltene Hautfalte wieder los.
7. Mit der freien Hand halten Sie die Spritze nahe der Spritzenspitze. Ziehen Sie den Kolben vorsichtig ein wenig zurück. Wenn dabei Blut in der Spritze sichtbar wird, hat die Nadel ein Blutgefäß getroffen. Ziehen Sie die Nadel zurück und entsorgen Sie die Spritze und die Nadel. Beginnen Sie von vorne bei „SCHRITT 1: Vorbereitung einer Injektion“ mit neuen Materialien.
8. Wenn kein Blut erscheint, injizieren Sie die gesamte in der Spritze enthaltene Menge der Lösung langsam und gleichmäßig, indem Sie den Spritzenkolben bis zum Anschlag herunterdrücken. Die Injektion der gesamten Dosis kann bis zu 30 Sekunden dauern.
9. Ziehen Sie die Nadel aus der Haut heraus und halten Sie einen sterilen Tupfer mehrere Sekunden lang auf die Einstichstelle.
10. Setzen Sie die Kappe nicht wieder auf die Nadel auf. Entsorgen Sie die Durchstechflaschen, gebrauchten Spritzen und Nadeln im durchstechsicheren Behältnis. Dieser ist nicht zur Wiederverwendung bzw. Wiederverwertung (Recycling) geeignet. Geben Sie die Durchstechflaschen, Nadeln und Spritzen nicht in den Haushaltsmüll.
11. Bewahren Sie das durchstechsichere Behältnis für Kinder unzugänglich auf. Wenn das Behältnis zu etwa zwei Dritteln voll ist, entsorgen Sie ihn nach Anweisung des Arztes oder Apothekers.
12. Gebrauchte Alkoholtupfer können in den Haushaltsmüll gegeben werden.

Die folgenden, als Abreißblatt zur Verfügung gestellten Informationen sind nur für Ärzte bzw. medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Anwendungsgebiet

Rilonacept Regeneron ist angezeigt zur Behandlung Cryopyrin-assoziiertes periodischer (Fieber)syndroms (CAPS) mit schwerer Symptomatik, nämlich des familiären kälteinduzierten autoinflammatorischen Syndroms (FCAS, familiäre Kälteurtikaria) und des Muckle-Wells-Syndroms (MWS), bei Erwachsenen und Kindern ab 12 Jahren.

Dosierung

Erwachsene

Bei Erwachsenen ist die Behandlung mit einer Aufsättigungsdosis von 320 mg zu beginnen. Anschließend ist die Therapie mit einmal wöchentlichen Injektionen von jeweils 160 mg fortzusetzen. Häufiger als einmal wöchentlich sollte Rilonacept Regeneron nicht angewendet werden.

Pädiatrische Patienten (zwischen 12 und 17 Jahren)

Die Behandlung ist mit einer Aufsättigungsdosis von 4,4 mg/kg KG, aber höchstens 320 mg, zu beginnen. Anschließend ist die Therapie mit einmal wöchentlichen Injektionen von jeweils 2,2 mg/kg KG, aber höchstens 160 mg, fortzusetzen (siehe Tabelle 1). Bei pädiatrischen Patienten muss die Dosierung dem Wachstum des Kindes angepasst werden. Der Patient bzw. dessen Erziehungsberechtigter ist anzuweisen, vor einer Dosisanpassung Rücksprache mit dem behandelnden Arzt zu halten. Die Erfahrung bei Kindern ist begrenzt. Im Rahmen des klinischen Prüfungsprogramms im Anwendungsgebiet CAPS wurden 8 Jugendliche zwischen 12 und 17 Jahren bis zu 18 Monate lang behandelt.

Pädiatrische Patienten (bis zu 12 Jahren)

Es gibt keine Erfahrungen zur Anwendung von Rilonacept Regeneron bei Kindern mit CAPS unter 12 Jahren. In dieser pädiatrischen Altersgruppe wird die Anwendung daher nicht empfohlen.

Ältere Patienten (ab 65 Jahren)

Nach bisher vorliegenden Daten ist aufgrund höheren Lebensalters keine Dosisanpassung erforderlich. Allerdings liegen bei Patienten über 65 Jahren nur begrenzte klinische Erfahrungen vor, so dass entsprechende Vorsicht geboten ist.

Einschränkung der Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichter, mäßiggradiger oder schwerer Einschränkung der Nierenfunktion oder auch bei terminaler Niereninsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich. Allerdings liegen bei solchen Patienten nur begrenzte klinische Erfahrungen vor.

Einschränkung der Leberfunktion

Rilonacept Regeneron wurde bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nicht untersucht.

Hinweise zur Anwendung

Rilonacept Regeneron ist ausschließlich zur subkutanen Anwendung vorgesehen. Es ist weder zur intravenösen noch zur intramuskulären Anwendung vorgesehen.

Bei Erwachsenen ist die Aufsättigungsdosis in Form von zwei am selben Tag an verschiedenen Einstichstellen applizierten subkutanen Injektionen zu je 2 ml (insgesamt 320 mg Rilonacept) zu verabreichen. Die nachfolgenden Dosen werden einmal wöchentlich jeweils als eine subkutane Injektion zu 2 ml (160 mg Rilonacept) appliziert.

Bei pädiatrischen Patienten wird die Dosis in Form von einer oder zwei (bei der Aufsättigungsdosis) subkutanen Injektionen verabreicht, wobei das Volumen pro Injektion maximal 2 ml betragen darf.

Das bei pädiatrischen Patienten einmal wöchentlich zu applizierende Volumen kann der nachfolgenden Tabelle 1 entnommen werden.

Tabelle 1: Zu applizierendes Volumen an Rilonacept Regeneron (nach Rekonstitution) nach Körpergewicht bei pädiatrischen Patienten zwischen 12 und 17 Jahren

Gewichtsbereich (kg)	Zu applizierendes Volumen (ml)
23,6 bis 27,2	0,7
27,3 bis 30,8	0,8
30,9 bis 34,4	0,9
34,5 bis 38,1	1
38,2 bis 41,7	1,1
41,8 bis 45,4	1,2
45,5 bis 49,0	1,3
49,1 bis 52,6	1,4
52,7 bis 56,3	1,5
56,4 bis 59,9	1,6
60,0 bis 63,5	1,7
63,6 bis 67,2	1,8
67,3 bis 70,8	1,9
Ab 70,9	2

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

Durchstechflaschen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Falls erforderlich kann das Produkt bei Raumtemperatur aufbewahrt werden, sollte dann aber innerhalb von 3 Stunden nach der Herstellung verwendet werden, da es kein Konservierungsmittel enthält.

Hinweise zur Rekonstitution und Verabreichung

Hinweise zur Rekonstitution

Rilonacept Regeneron Pulver ist vor der Anwendung mit 2,3 ml des mitgelieferten Lösungsmittels (Wasser für Injektionszwecke) unter aseptischen Kautelen zu rekonstituieren.

Die 2,3 ml Lösungsmittel sind aus der Lösungsmittel-Durchstechflasche in eine darauf direkt aufgesetzte 3-ml-Spritze aufzuziehen und anschließend aus dieser über eine darauf aufgesetzte ½" lange 27G-Nadel zur Rekonstitution in die Durchstechflasche mit dem Pulver zu spritzen (um ein Endvolumen der rekonstituierten Lösung von 2,75 ml zu erhalten). Die zur Rekonstitution mit dem Lösungsmittel verwendete Nadel und Spritze sind anschließend zu verwerfen und dürfen nicht für subkutane Injektionen verwendet werden. Nach Einspritzen des Lösungsmittels ist der Inhalt der Durchstechflasche durch etwa einminütiges Schütteln der Durchstechflasche und anschließendes einminütiges Stehenlassen zu rekonstituieren. Die dabei entstandene Lösung mit einer Konzentration von 80 mg/ml ist ausreichend für ein entnehmbares Volumen von bis zu 2 ml zur subkutanen Anwendung.

Die rekonstituierte Lösung ist viskös, klar und farblos bis blassgelb. Vor der Injektion ist die rekonstituierte Lösung sorgfältig auf Verfärbungen und Schwebstoffe zu untersuchen. Wenn die Lösung Verfärbungen oder Schwebstoffe aufweist, darf sie nicht verwendet werden.

Hinweise zur Verabreichung

Unter aseptischen Bedingungen ist das empfohlene Applikationsvolumen, maximal 2 ml der Lösung (160 mg), in eine neue 3-ml-Spritze zur subkutanen Anwendung aufzuziehen. Dazu ist zuvor eine neue ½" lange 27G-Injektionsnadel auf die Spritze aufzusetzen.

Bei der Wahl der Stellen für die subkutane Injektion ist nach einem Rotationsschema zwischen Bauch, Oberschenkel und Oberarm abzuwechseln. Gerötete, druckempfindliche, verhärtete oder hämatomunterlaufene Hautstellen kommen für die Injektionen nicht in Frage.

Die erste vom Patienten selbst oder dessen Pflegeperson durchgeführte Applikation von Rilonacept Regeneron soll unter der Anleitung einer entsprechend ausgebildeten medizinischen Fachkraft erfolgen. Für die nachfolgende Selbstverabreichung durch den Patienten ist dieser in der richtigen Injektionstechnik zu unterweisen. Außerdem ist sicherzustellen, dass der Patient die Technik beherrscht.

Entsorgung

Jede Durchstechflasche darf nur für eine einzige Dosis verwendet werden. Nach Entnahme der Lösung ist die Durchstechflasche zu verwerfen.

Die Patienten bzw. deren Pflegepersonen sind in der sachgerechten Entsorgung der Durchstechflaschen, Nadeln und Spritzen zu unterweisen.

Arzneimittel nicht länger zugelassen