

Medicamento con autorización anulada

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rilonacept Regeneron 80 mg/ml polvo y disolvente para solución inyectable.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial de polvo contiene 220 mg de rilonacept. Después de la reconstitución, cada ml de solución contiene 80 mg de rilonacept.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución inyectable.

El polvo es de color blanco a blanquecino.

El disolvente es una solución incolora y transparente.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Rilonacept Regeneron está indicado para el tratamiento de síndromes periódicos asociados a la criopirina (CAPS) con síntomas severos, entre los que se incluyen el síndrome autoinflamatorio familiar inducido por el frío (FCAS) y el síndrome de Muckle-Wells (MWS), en adultos y niños de 12 años y mayores.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento deberá iniciarlo y supervisarlo un especialista con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de CAPS.

Después de recibir la formación apropiada sobre la técnica de inyección correcta, los pacientes podrán autoadministrarse Rilonacept Regeneron si el médico lo determina oportuno y con el seguimiento médico apropiado.

Posología

Adultos

El tratamiento en adultos deberá iniciarse con una dosis de carga de 320 mg. La pauta posológica deberá continuar con una inyección de 160 mg una vez a la semana. No se deberá administrar Rilonacept Regeneron con más frecuencia que una vez a la semana.

Población pediátrica (12 a 17 años)

El tratamiento deberá iniciarse con una dosis de carga de 4,4 mg/kg, hasta un máximo de 320 mg. La pauta posológica deberá continuar con una inyección una vez a la semana de 2,2 mg/kg, hasta un máximo de 160 mg (ver Tabla 1). La pauta posológica en niños debe ajustarse a medida que el niño crezca. Se deberá informar al paciente o al cuidador que consulten con el médico al cargo antes de ajustar la dosis. La experiencia en niños es limitada. En el programa clínico para CAPS, 8 adolescentes con edades comprendidas entre los 12 y los 17 años recibieron tratamiento durante un tiempo máximo de 18 meses.

Población pediátrica (hasta 12 años)

No hay datos disponibles sobre el uso de Rilonacept Regeneron en niños con CAPS menores de 12 años, por lo tanto no está recomendado en pacientes pediátricos de este grupo de edad.

Pacientes de edad avanzada (65 años o mayores)

Los datos disponibles indican que no se requiere modificar la dosis en función de la edad avanzada. Sin embargo, la experiencia clínica en pacientes mayores de 65 años es limitada, por lo tanto se recomienda precaución (ver sección 5.1).

Insuficiencia renal

No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o severa, ni con enfermedad renal terminal. Sin embargo, la experiencia clínica en estos pacientes es limitada.

Insuficiencia hepática

No se ha estudiado Rilonacept Regeneron en pacientes con insuficiencia hepática.

Forma de administración

Rilonacept Regeneron se administra únicamente por vía subcutánea. No está indicado por vía intravenosa o intramuscular.

Consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración en la sección 6.6.

La dosis de carga en adultos deberá administrarse en dos inyecciones subcutáneas de 2 ml (320 mg de rilonacept en total) el mismo día en dos lugares diferentes. Las dosis posteriores se administrarán en una inyección subcutánea de 2 ml (160 mg de rilonacept) una vez a la semana.

En cuanto a los pacientes pediátricos, la dosis se administra en una o dos inyecciones subcutáneas (para la dosis de carga) con un volumen máximo en cada inyección de 2 ml.

Para una mayor comodidad, a continuación en la Tabla 1 se facilita el volumen de dosis correspondiente de la inyección semanal en pacientes pediátricos.

Tabla 1: Volumen de dosis de Rilonacept Regeneron (después de la reconstitución) en función del peso para pacientes pediátricos con edades entre los 12 y 17 años

Intervalo de peso (kg)	Volumen de dosis (ml)
23,6 a 27,2	0,7
27,3 a 30,8	0,8
30,9 a 34,4	0,9
34,5 a 38,1	1
38,2 a 41,7	1,1
41,8 a 45,4	1,2
45,5 a 49,0	1,3
49,1 a 52,6	1,4
52,7 a 56,3	1,5
56,4 a 59,9	1,6
60,0 a 63,5	1,7
63,6 a 67,2	1,8
67,3 a 70,8	1,9
70,9 o más	2

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a rilonacept o a alguno de los excipientes.
Infecciones activas graves (ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Infecciones graves

El bloqueo de interleucina-1 (IL-1) puede interferir en la respuesta inmunitaria a las infecciones. Se han notificado con poca frecuencia infecciones graves, que ponen la vida en peligro, en los pacientes que toman Rilonacept Regeneron.

En un estudio de extensión abierta, un paciente desarrolló meningitis bacteriana y falleció. Debe suspenderse la administración de Rilonacept Regeneron si un paciente desarrolla una infección grave. No debe iniciarse el tratamiento en pacientes con una infección activa o crónica (ver sección 4.3) y los médicos deberán tener precaución cuando administren Rilonacept Regeneron a pacientes con historia de infecciones recurrentes o con enfermedades subyacentes que puedan predisponer a los pacientes a desarrollar infecciones.

Ya que Rilonacept Regeneron reduce la respuesta inflamatoria, es necesario vigilar para excluir una infección subyacente en los pacientes enfermos.

Los inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF) se han asociado a un aumento del riesgo de reactivar una tuberculosis (TB) latente. Se desconoce si el uso de los inhibidores de la IL-1 como el rilonacept aumenta el riesgo de reactivar la TB o las infecciones oportunistas. Antes de comenzar el tratamiento con Rilonacept Regeneron, se debe evaluar a todos los pacientes por si tuvieran tuberculosis tanto activa como inactiva (latente).

Combinaciones no recomendadas

No se ha evaluado la combinación de Rilonacept Regeneron con inhibidores del TNF en estudios clínicos. Se ha asociado un aumento de la incidencia de infecciones graves con la administración de otro inhibidor de la IL-1, en combinación con un inhibidor del TNF.

Rilonacept Regeneron no debe usarse con inhibidores del TNF debido al aumento del riesgo de infecciones graves (ver sección 4.5).

No se recomienda el uso concomitante de Rilonacept Regeneron con otros inhibidores de la IL-1 (ver sección 4.5).

Hipersensibilidad

Aunque en el programa clínico inicial no se observaron reacciones de hipersensibilidad relacionadas con el tratamiento con Rilonacept Regeneron, si se produce una reacción de hipersensibilidad, debe suspenderse de forma inmediata y permanente la administración e iniciarse el tratamiento oportuno.

No se puede excluir el riesgo de reacción de hipersensibilidad grave, que no es poco frecuente con las proteínas inyectables (ver sección 4.3).

Inmunogenicidad

Se detectaron anticuerpos frente a los dominios del receptor de rilonacept mediante un inmunoensayo de ELISA en el 35% de los pacientes (19 de 55) tratados durante al menos 6 semanas en el estudio clínico. No hubo correlación de la actividad de los anticuerpos ni con la eficacia ni con la seguridad clínica.

Neutropenia

Se ha observado con frecuencia neutropenia (recuento de neutrófilos absolutos $< 1,5 \times 10^9/l$) con otro medicamento que inhibe la IL-1 utilizado en una población de pacientes (artritis reumatoide) que no son pacientes con CAPS. Se observó frecuentemente neutropenia en pacientes con artritis reumatoide (un uso no aprobado) que recibieron Rilonacept Regeneron por vía subcutánea en los estudios clínicos. Ninguno de estos pacientes presentó infecciones graves asociadas a la neutropenia. Aunque se observó con poca frecuencia neutropenia en pacientes con CAPS, el número de casos estudiados es pequeño. El tratamiento con Rilonacept Regeneron no debe iniciarse en pacientes con neutropenia. Se recomienda evaluar el recuento de neutrófilos antes de iniciar el tratamiento, después de 1 a 2 meses y

de forma periódica a partir de entonces mientras se administre Rilonacept Regeneron. Si un paciente se vuelve neutropénico, se debe controlar cuidadosamente el recuento de neutrófilos absolutos y debe considerarse suspender el tratamiento.

Neoplasias malignas

Se desconoce el impacto del tratamiento con Rilonacept Regeneron en el desarrollo de neoplasias malignas. Sin embargo, el tratamiento con inmunosupresores, incluido Rilonacept Regeneron, puede producir un aumento del riesgo de neoplasias malignas.

Vacunas

No deberán administrarse vacunas atenuadas concurrentemente con Rilonacept Regeneron (ver sección 4.5). Antes de iniciar el tratamiento con Rilonacept Regeneron, tanto los pacientes adultos como pediátricos deben recibir todas las vacunas recomendadas, según proceda, incluidas la vacuna antineumocócica y la vacuna antigripal inactivada.

Cambios en el lipidograma

Se deberá monitorizar a los pacientes por si presentaran cambios en el lipidograma y facilitarles el tratamiento médico oportuno si fuera necesario (ver sección 4.8).

Mutación en el gen NLRP3

Todos los casos en los ensayos clínicos presentaban una mutación confirmada en el gen NLRP3. No se evaluó la eficacia en pacientes sin una mutación confirmada en el gen NLRP3.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

No se recomienda la administración concomitante de Rilonacept Regeneron con ningún inhibidor del TNF (ver sección 4.4), ya que se ha asociado un aumento en la incidencia de infecciones graves a la administración de otro bloqueante de la IL-1 en combinación con los inhibidores del TNF.

No se ha estudiado la administración concomitante de Rilonacept Regeneron con otros inhibidores de la IL-1 y por lo tanto no está recomendada.

El aumento de los niveles de citocinas durante la inflamación crónica inhibe la formación de enzimas CYP450. Por lo tanto, se espera que con una molécula que se fije a IL-1, tal como rilonacept, la formación de enzimas CYP450 pueda normalizarse. Esto es clínicamente relevante para los sustratos de CYP450 con un índice terapéutico estrecho, en los que la dosis se ajusta individualmente (por ej.: warfarina). Al iniciar el tratamiento con Rilonacept Regeneron, en los pacientes tratados con este tipo de medicamentos, se debe monitorizar terapéuticamente el efecto o los niveles plasmáticos, y ajustar la dosis individual, según sea necesario.

No hay datos disponibles sobre los efectos de las vacunas atenuadas ni sobre la transmisión secundaria de infecciones por las vacunas atenuadas en pacientes tratados con Rilonacept Regeneron. Por lo tanto, no deben administrarse vacunas atenuadas concurrentemente con Rilonacept Regeneron, a menos que los beneficios compensen claramente los riesgos. En caso de estar indicada la vacunación con vacunas atenuadas una vez iniciado el tratamiento con Rilonacept Regeneron, se recomienda esperar al menos 6 semanas desde la última inyección de Rilonacept Regeneron y antes de la siguiente (ver sección 4.4).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de rilonacept en mujeres embarazadas. Se han realizado estudios de toxicidad reproductiva en animales y no han demostrado ningún efecto en la fertilidad o en la morfología fetal; sin embargo, un estudio con monas preñadas mostró una reducción de los niveles de estrógeno (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo en el feto/la madre. Las mujeres deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Rilonacept Regeneron y

hasta 6 semanas después de la última dosis. Las mujeres que estén embarazadas o que deseen quedarse embarazadas deben recibir tratamiento únicamente después de evaluar cuidadosamente los riesgos y los beneficios.

Lactancia

Se desconoce si rilonacept se excreta en la leche materna animal o humana. Debe tomarse una decisión sobre si se continúa o se suspende la lactancia materna o si se continúa o se suspende el tratamiento con Rilonacept Regeneron, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia materna para el niño y el beneficio del tratamiento con Rilonacept Regeneron para la madre.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Algunos de los síntomas asociados a CAPS pueden afectar a la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Los pacientes que presenten vértigos durante el tratamiento con Rilonacept Regeneron deben esperar hasta que remitan del todo antes de conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

La mayoría de las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento en los ensayos clínicos fueron clasificadas como reacciones en el lugar de administración, y las experimentaron aproximadamente el 50% de los pacientes en el estudio de Fase 3. La gravedad de las reacciones en el lugar de administración notificadas fue generalmente de leve a moderada. Ningún paciente se retiró del estudio debido a las reacciones en el lugar de administración.

Las reacciones adversas medicamentosas a Rilonacept Regeneron notificadas durante el programa de Fase 2/3 en un total de 109 pacientes, algunos tratados durante más de 2 años, se enumeran a continuación, utilizando las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Debido al tamaño limitado de la población de pacientes, una reacción adversa medicamentosa notificada en 2 o más pacientes se clasifica como “frecuente”.

Tabla 2: Reacciones adversas con Riloncept Regeneron en pacientes con CAPS

Clasificación de órganos del sistema de MedDRA	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones en el lugar de administración, que incluyen eritema, hematoma, prurito, hinchazón, inflamación, dolor, dermatitis, edema, urticaria, vesículas	muy frecuentes
	Fatiga	frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infección de las vías respiratorias altas; sinusitis	muy frecuentes
	Bronquitis; gastroenteritis; infecciones víricas; infecciones cutáneas, oculares y del oído; neumonía	frecuentes
	Meningitis bacteriana	poco frecuentes
Exploraciones complementarias	Aumento del número de eosinófilos	frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	muy frecuentes
	Mareos	frecuentes
Trastornos vasculares	Hipertensión, sofocos	frecuentes
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo	frecuentes
Trastornos oculares	Iritis	poco frecuentes
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad, insomnio	frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	frecuentes

Infecciones e infestaciones

Durante la Parte A del estudio pivotal (ver sección 5.1), la incidencia de pacientes que notificaron infecciones y que el investigador consideró que estaban relacionadas con el tratamiento fue mayor con Riloncept Regeneron (9%) que con placebo (0%). En la Parte B, en la que se retiraba el tratamiento de forma aleatoria, la incidencia de infecciones fue similar en los pacientes que recibieron Riloncept Regeneron (0%) y los que recibieron placebo (4%). La Parte A del ensayo comenzó en los meses de invierno, mientras que la Parte B se desarrolló principalmente en los meses de verano.

En los estudios controlados con placebo con diversas poblaciones de pacientes con un total de 336 pacientes tratados con riloncept y 165 tratados con placebo, la incidencia de infecciones fue del 6,8% y del 3% (0,44 por año de exposición-paciente y 0,19 por año de exposición-paciente), respectivamente, con riloncept y placebo.

Infecciones graves

Un paciente en un estudio abierto de CAPS murió después de desarrollar sinusitis y meningitis bacteriana (*Streptococcus pneumoniae*).

En un estudio con pacientes con enfermedad de Still del adulto, un paciente desarrolló una infección en el codo por *Mycobacterium intracellulare* después de una inyección de glucocorticoides intraarticular y la posterior exposición local a una fuente sospechosa de micobacterias. En un estudio con pacientes con polimialgia reumática, un paciente desarrolló bronquitis y sinusitis, que dieron lugar a la hospitalización.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Durante la parte inicial controlada con placebo del ensayo pivotal, los valores medios de hemoglobina aumentaron y los neutrófilos y plaquetas disminuyeron en los pacientes tratados con Riloncept

Regeneron. Estos cambios no se consideraron clínicamente significativos y posiblemente se debieron a una disminución en el estado inflamatorio crónico presente en CAPS con una disminución asociada en la respuesta en la fase aguda.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

En los pacientes con CAPS, la reacción adversa notificada con más frecuencia y constancia asociada al tratamiento fue reacción en el lugar de administración. Las reacciones en el lugar de administración incluyeron eritema, hinchazón, prurito y hematomas. La mayoría de las reacciones en el lugar de administración duró uno o dos días. En los estudios con pacientes con CAPS, ninguna reacción en el lugar de administración fue valorada como grave y ningún paciente dejó de participar en el estudio por una reacción en el lugar de administración.

Inmunogenicidad

Se detectaron anticuerpos frente a los dominios del receptor de rilonacept mediante un inmunoensayo de ELISA en pacientes con CAPS después del tratamiento con Rilonacept Regeneron en los estudios clínicos. Diecinueve de 55 pacientes (35%) que habían recibido Rilonacept Regeneron durante al menos 6 semanas dieron positivo en las pruebas de anticuerpos fijados emergentes del tratamiento en al menos una ocasión. De los 19 pacientes, 7 dieron positivo en la última valoración (Semana 18 ó 24 del periodo de extensión abierta), y 5 pacientes dieron positivo en anticuerpos neutralizantes en al menos una ocasión. No hubo correlación de la actividad de los anticuerpos ni con la eficacia ni con la seguridad clínica.

Los datos reflejan el porcentaje de pacientes cuyos resultados de las pruebas dieron positivo a anticuerpos frente a rilonacept en inmunoensayos específicos, y dependen mucho de la sensibilidad y especificidad de los inmunoensayos. La incidencia observada de positividad a anticuerpos en un inmunoensayo puede verse afectada por diferentes factores entre los que se incluyen la sensibilidad y la especificidad del inmunoensayo, la manipulación de las muestras, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estas razones, comparar la incidencia de anticuerpos frente a rilonacept con la incidencia de anticuerpos frente a otros medicamentos puede ser erróneo.

Cambios en el lipidograma

Los niveles de colesterol y de lípidos pueden disminuir en los pacientes con inflamación crónica. Los pacientes con CAPS tratados con Rilonacept Regeneron presentaron aumentos medios desde los valores basales en el colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL y triglicéridos de 19 mg/dl, 2 mg/dl, 10 mg/dl y 57 mg/dl respectivamente, después de 6 semanas de tratamiento abierto. Los médicos deben monitorizar los lipidogramas de sus pacientes (por ejemplo después de 2-3 meses) y considerar el uso de terapias para reducir los lípidos según sea conveniente en función de los factores de riesgo cardiovasculares y las directrices actuales.

4.9 Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis. No se ha determinado la cantidad máxima de medicamento que se puede administrar de forma segura.

La administración intravenosa de Rilonacept Regeneron en dosis de hasta 2000 mg al mes en otra población de pacientes durante un máximo de 6 meses fue por lo general bien tolerada. Un paciente en un estudio de osteoartritis desarrolló neutropenia transitoria (recuento de neutrófilos absolutos $< 1 \times 10^9/l$) después de recibir una dosis muy grande (2000 mg). En los estudios clínicos se han administrado dosis semanales máximas de hasta 320 mg por vía subcutánea durante aproximadamente 2 años o más a un número pequeño de pacientes con CAPS y hasta 6 meses a pacientes con artritis reumatoide, sin mostrar indicios de toxicidad que limite la dosis.

En caso de sobredosis, se recomienda monitorizar al paciente por si presentara signos o síntomas de reacciones adversas, e instaurar el tratamiento sintomático oportuno inmediatamente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores de la interleucina, código ATC: L04AC04.

Este medicamento se ha autorizado en "Circunstancias excepcionales". Esta modalidad de aprobación significa que debido a la rareza de la enfermedad no ha sido posible obtener información completa de este medicamento. La Agencia Europea del Medicamento (EMA) revisará anualmente la información nueva del medicamento que pueda estar disponible y esta Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

Mecanismo de acción

Rilonacept es una proteína de fusión dimérica compuesta por los dominios de fijación de los ligandos de las porciones extracelulares del receptor de la interleucina-1 de tipo I humana (IL-1RI) y de la proteína accesoria del receptor IL-1 (IL-1RAcP) unidos en línea a la porción Fc de la IgG1 humana. Rilonacept se fija y bloquea la actividad de la citocina IL-1 y se fija a IL-1 β y a IL-1 α , que son las principales citocinas proinflamatorias implicadas en muchas enfermedades inflamatorias. Rilonacept se fija asimismo al antagonista del receptor IL-1 endógeno (IL-1ra), pero con menor afinidad que a IL-1 β o IL-1 α .

Efectos farmacodinámicos

En los estudios clínicos, los pacientes con CAPS que presentan una superproducción incontrolada de IL-1 β muestran una respuesta rápida a el tratamiento con rilonacept, es decir, los parámetros de laboratorio tales como los niveles de proteína C reactiva (CRP) y amiloide A en suero (SAA), la leucocitosis y el número de plaquetas alto volvieron rápidamente a los niveles normales.

Eficacia clínica y seguridad

La seguridad y la eficacia de rilonacept para el tratamiento de CAPS, incluidos los pacientes con síndrome autoinflamatorio familiar inducido por el frío (FCAS), también llamado síndrome de urticaria familiar inducido por el frío (FCUS), y del síndrome de Muckle-Wells (MWS), quedaron demostradas en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo con dos partes (A y B) realizadas secuencialmente en los mismos pacientes. La parte de eficacia del estudio incluyó a 47 pacientes, de los que 44 tenían un diagnóstico de FCAS y 3 un diagnóstico de MWS. Se incluyeron doce pacientes más durante la extensión abierta en la que se recogieron los datos de eficacia, 8 adultos con un diagnóstico de FCAS y 4 adolescentes (13-16 años), 3 con FCAS y 1 con solapamiento de FCAS/MWS. Se incluyeron cuatro adolescentes más (12-17 años), todos con un diagnóstico de FCAS, posteriormente en la extensión abierta en la que no se llevaron a cabo evaluaciones de eficacia. No se evaluó la eficacia en los pacientes que no tenían confirmada la mutación del gen NLRP3/CIAS1.

La Parte A fue un período controlado con placebo, doble ciego, aleatorizado, de 6 semanas para evaluar rilonacept en una dosis de 160 mg a la semana después de la dosis de carga inicial de 320 mg. Inmediatamente después de la Parte A los pacientes entraron en la Parte B, que consistía en un periodo ciego para el paciente de 9 semanas en el que todos los pacientes recibieron 160 mg de rilonacept a la semana, seguido de un periodo en el que se retiraba el medicamento, doble ciego, aleatorizado, de 9 semanas, en el que los pacientes fueron asignados aleatoriamente a seguir recibiendo 160 mg de rilonacept a la semana o a recibir placebo. Los pacientes tuvieron posteriormente la opción de incluirse en una fase de extensión abierta de 24 semanas en la que todos los pacientes fueron tratados con 160 mg de rilonacept a la semana.

Los pacientes, utilizando un cuestionario tipo diario cada día, puntuaron los siguientes 5 signos y síntomas de CAPS: dolor en las articulaciones, exantema, sensación de fiebre/escalofríos, enrojecimiento/dolor de ojos y fatiga, cada uno de ellos en una escala de 0 (nada, no grave) a 10 (muy grave). El estudio evaluó la puntuación media de los síntomas utilizando el cambio desde la situación basal hasta el final del tratamiento.

Los cambios en las puntuaciones medias de los síntomas en el periodo aleatorizado de grupos paralelos (Parte A) y en el periodo de retirada aleatorizado (Parte B) del estudio se muestran en la Tabla 2. Los pacientes tratados con rilonacept presentaron una reducción del 84% en la puntuación media de los síntomas en la Parte A, en comparación con el 13% en los pacientes tratados con placebo ($p < 0,0001$). En la Parte B, las puntuaciones medias de los síntomas aumentaron más en los pacientes en los que se dejó de administrar el medicamento y pasaron a placebo en comparación con los pacientes que siguieron recibiendo rilonacept.

La mejoría en las puntuaciones de los síntomas claves se observó al día de haber iniciado el tratamiento con rilonacept en la mayoría de los pacientes. Los pacientes tratados con rilonacept mejoraron más en cada uno de los cinco componentes del criterio de valoración compuesto que los pacientes tratados con placebo.

El número medio de días de “exacerbación” de los síntomas (definido como un día en el que la puntuación media de los síntomas notificada en el diario del paciente era mayor de 3) durante el periodo basal previo al tratamiento de 21 días y el periodo del criterio de valoración con tratamiento, en la Parte A, disminuyó de 8,6 en el periodo basal a 0,1 en el criterio de valoración en el grupo de rilonacept, en comparación con un cambio de 6,2 a 5,0 en el grupo de placebo ($p < 0,0001$ frente a placebo).

Una proporción significativamente mayor de pacientes del grupo de rilonacept, en comparación con el grupo de placebo, presentó una mejoría desde el periodo basal en la puntuación compuesta de al menos el 30% (96% frente al 29% de los pacientes), de al menos el 50% (87% frente al 8%) y de al menos el 75% (70% frente al 0%) ($p < 0,0001$).

En la Parte A y la Parte B, la valoración global de la actividad de la enfermedad evaluada por el médico y el paciente, y la valoración del grado de limitación de las actividades cotidianas debido a su enfermedad evaluada por los pacientes mejoraron significativamente en los pacientes tratados con rilonacept en comparación con los tratados con placebo.

Los niveles medios de proteína C reactiva (CRP) disminuyeron significativamente en comparación con los niveles basales en los pacientes tratados con rilonacept, mientras que no hubo ningún cambio en los del grupo de placebo. Rilonacept también produjo una disminución significativa en los niveles de amiloide A en suero (SAA) en comparación con los basales a niveles dentro del intervalo normal.

Durante la extensión abierta, las reducciones en las puntuaciones medias de los síntomas, la CRP en suero y el SAA se mantuvieron durante un año.

Tabla 3: Puntuaciones medias de los síntomas en adultos (18 años y mayores)

Parte A	Placebo (n=24)	Rilonacept (n=23)	Parte B	Placebo (n=23)	Rilonacept (n=22)
Periodo basal pretratamiento (Semanas -3 a 0)	2,4	3,1	Periodo basal con rilonacept activo (Semanas 13 a 15)	0,2	0,3
Periodo del criterio de valoración (Semanas 4 a 6)	2,1	0,5	Periodo del criterio de valoración (Semanas 22 a 24)	1,2	0,4
Cambio medio desde el valor basal al criterio de valoración	-0,3	-2,6*	Cambio medio desde el valor basal al criterio de valoración	0,9	0,1**
Valor-p para la comparación dentro del grupo del cambio desde el valor basal	NS	p< 0,0001	Valor-p para la comparación dentro del grupo del cambio desde el valor basal	p< 0,0001	NS

*p< 0,0001, comparación de rilonacept frente a placebo

**p< 0,001, comparación de rilonacept frente a placebo

NS = no significativo

Se evaluó la eficacia con respecto al grupo de edad y al diagnóstico comparando las puntuaciones de los síntomas claves (KSS) al final de la extensión abierta de 24 semanas con las puntuaciones de los síntomas claves basales, utilizando el promedio de las puntuaciones medias diarias. Los resultados de los adultos que entraron en el estudio en la Parte A se facilitan independientemente de los resultados de los adultos que entraron directamente en la extensión abierta; los resultados de los 4 adolescentes que entraron directamente en la extensión abierta se facilitan de forma individual.

Tabla 4: Puntuaciones de los síntomas claves por edad y por diagnóstico tras la extensión abierta de 24 semanas

Grupo	Grupo de edad (intervalo)	Diagnóstico	KSS medias basales	KSS medias semana 24	Reducción desde el valor basal
Adultos que entraron en la Parte 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%
Adultos que entraron en la extensión abierta	18 - <65 (18, 56)	FCAS n=8	2,3	0,2	93,0%
Adolescentes que entraron en la extensión abierta	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 Propiedades farmacocinéticas

La biodisponibilidad de rilonacept después de una inyección subcutánea se calcula que es aproximadamente del 50%.

Los niveles mínimos medios de rilonacept fueron aproximadamente de 24 microgramos/ml en estado estacionario después de dosis subcutáneas semanales de 160 mg durante 48 semanas en los pacientes con CAPS. Pareció alcanzarse el estado estacionario en 6 semanas.

Tabla 5: Propiedades farmacocinéticas en estado estacionario de rilonacept¹.

Parámetro	Valor ²
C _{máx} (mg/l)	31,5
AUC (día mg/l)	198
CL /F (l/día)	0,808
T _{1/2} terminal (día)	7,72

¹ Basado en el modelo FC de la población

² Se presentan los valores derivados.

Poblaciones especiales

No hay datos farmacocinéticos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática. Al igual que con otras proteínas grandes, se espera que la eliminación de rilonacept sea mediante catabolismo proteolítico y aclaramiento mediado por la IL-1. Por lo tanto, no se espera que la insuficiencia hepática afecte a la farmacocinética de rilonacept de forma clínicamente significativa.

Los resultados de un estudio de dosis única en pacientes con enfermedad renal terminal indican que no disminuyó la velocidad de eliminación de rilonacept. La eliminación renal de rilonacept se considera por lo tanto una vía de aclaramiento menor. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

No se ha realizado ningún estudio para evaluar el efecto de la edad, sexo o peso en la exposición a rilonacept. En base a los datos limitados obtenidos del estudio clínico, las concentraciones mínimas en estado estacionario fueron similares entre hombres y mujeres. La edad (26-78 años) y el peso (50-120 kg) no parecieron tener un efecto significativo en las concentraciones mínimas de rilonacept. El efecto de la raza no pudo evaluarse ya que sólo participaron pacientes de raza caucásica en los estudios clínicos en CAPS, lo que refleja la epidemiología de la enfermedad.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad y toxicidad a dosis repetidas.

Se realizaron estudios en animales para evaluar la toxicidad reproductiva. En ratones, un análogo murino de rilonacept no tuvo ningún efecto en la fertilidad. Se realizó un estudio de desarrollo embriofetal con rilonacept en monos, con dosis de hasta aproximadamente 4 veces superiores a la dosis en seres humanos. Se observó una reducción en los niveles de β -estradiol en los grupos tratados, aunque se desconoce la relevancia de este hallazgo. En un estudio de toxicología reproductiva prenatal y posnatal en el que ratones recibieron por vía subcutánea un análogo murino de rilonacept en dosis de 20, 100 ó 200 mg/kg tres veces a la semana (la dosis más alta es aproximadamente 6 veces mayor que la dosis de mantenimiento de 160 mg en función del área de superficie corporal), no hubo efectos relacionados con el tratamiento.

No se han realizado estudios de genotoxicidad o en animales a largo plazo para evaluar el potencial mutagénico o carcinogénico de rilonacept.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Polvo

Glicina
Clorhidrato de arginina
Histidina
Clorhidrato de histidina monohidrato
Polietilenglicol 3350
Sacarosa

Disolvente

Agua para inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

Vial

2 años.

Solución diluida

Desde el punto de vista de la seguridad microbiológica, el producto deberá utilizarse lo antes posible y siempre en las 3 horas siguientes a la reconstitución, ya que no contiene conservantes. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y condiciones de conservación en uso antes del uso son responsabilidad del usuario y no deberán en ningún caso superar las 24 horas a una temperatura entre 2°C y 8°C.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera. No congelar.
Conservar los viales en el embalaje exterior para protegerlos de la luz.

Para las condiciones de conservación del medicamento tras su reconstitución, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de polvo

Vial de cristal de tipo I transparente de 20 ml con tapón de caucho y cápsula metálica con un disco de plástico sobrepuesto laqueado que contiene 220 mg de rilonacept.

Vial de disolvente

Viales de LDPE que contienen 5 ml de agua para inyectables
Cada envase contiene:
4 viales de polvo para solución inyectable
4 viales de disolvente
8 jeringas desechables de 3 ml
8 agujas de ½ pulgada (13 mm) desechables, de calibre 27

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Instrucciones para la reconstitución

Utilizando una técnica aséptica, Rilonacept Regeneron polvo deberá reconstituirse con 2,3 ml de disolvente (agua para inyectables) antes de la administración.

Los 2,3 ml de disolvente se extraerán del vial de disolvente acoplado directamente a una jeringa de 3 ml y, a continuación, se deberá inyectar en el vial de polvo para la reconstitución utilizando la aguja de ½ pulgada (13 mm) de calibre 27 (para obtener un volumen de reconstitución final de 2,75 ml). A continuación, se eliminarán la aguja y la jeringa utilizadas para la reconstitución con el disolvente y no se utilizarán para las inyecciones subcutáneas. Después de añadir el disolvente, deberá reconstituirse el contenido del vial agitándolo durante aproximadamente 1 minuto y dejándolo reposar durante otro minuto. La solución resultante de 80 mg/ml es suficiente para extraer un volumen de hasta 2 ml para la administración subcutánea.

La solución reconstituida es viscosa, transparente, de incolora a amarilla pálida. Antes de la inyección, deberá inspeccionarse detenidamente la solución reconstituida por si hubiera decoloración o materia particulada. En caso de decoloración o materia particulada en la solución, el producto no debe utilizarse.

Instrucciones de administración

Utilizando una técnica aséptica, el volumen de dosis recomendado, hasta 2 ml (160 mg) de la solución, deberá extraerse con una nueva aguja de inyección de ½ pulgada (13 mm) de calibre 27, acoplada a una nueva jeringa de 3 ml para la inyección subcutánea.

Se deben alternar los lugares de administración subcutánea, como el abdomen, el muslo o la parte superior del brazo. Nunca se deben administrar las inyecciones en zonas con moratones, enrojecidas, doloridas o duras.

La administración inicial de Riloncept Regeneron por un paciente o cuidador deberá ser vigilada por un profesional sanitario formado. Para las inyecciones posteriores que se administrarán los propios pacientes, se les darán las instrucciones apropiadas sobre la técnica de inyección adecuada y se comprobará que son capaces de aplicar esa técnica.

Eliminación

Cada vial debe utilizarse únicamente para una sola dosis. Se debe desechar el vial después de extraer la solución.

Se debe informar a los pacientes o a sus cuidadores sobre cómo eliminar adecuadamente los viales, las agujas y las jeringas.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Regeneron UK Limited
40 Bank Street
E14 5DS London
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/09/582/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 23 de octubre de 2009
Fecha de la última renovación:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento <http://www.ema.europa.eu>.

Medicamento con autorización anulada

ANEXO II

- A. FABRICANTES DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS BIOLÓGICOS Y FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Medicamento con autorización anulada

**A. FABRICANTES DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS BIOLÓGICOS Y
FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico

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

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (consultar Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

• **Liberación oficial de los lotes**

De acuerdo con el Artículo 114 de la Directiva 2001/83/CE, la liberación oficial de los lotes será realizada por un laboratorio estatal o uno designado a tal efecto.

**C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE
COMERCIALIZACIÓN**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) se tiene que asegurar, antes del lanzamiento, que todos los médicos con intención de prescribir/usar Rilonacept Regeneron reciban el material informativo para profesionales sanitarios, conforme a la descripción que aparece a continuación:

- Ficha Técnica o Resumen de las características del producto
- Información para el profesional sanitario
- Tarjetas de alerta de paciente

La información para el profesional sanitario deberá contener los siguientes mensajes claves:

- El riesgo de infecciones graves, incluidas las infecciones oportunistas bacterianas, víricas y fúngicas, en pacientes tratados con Rilonacept Regeneron;
- El riesgo de reacciones agudas relacionadas con la inyección;
- La necesidad de informar a los pacientes sobre las técnicas apropiadas de autoadministración si el paciente quiere y puede hacerlo, y las directrices para los profesionales sanitarios sobre cómo notificar los errores de administración;
- El posible riesgo o riesgo identificado de inmunogenicidad que pueda producir síntomas mediados por el sistema inmunitario;
- La necesidad de que los profesionales sanitarios realicen una evaluación clínica anual de los pacientes con respecto a un posible aumento del riesgo de desarrollar neoplasias malignas;
- La necesidad de determinar los recuentos de neutrófilos antes de iniciar el tratamiento, después de 1 ó 2 meses y periódicamente a partir de entonces mientras reciban Rilonacept Regeneron, ya que no deberá iniciarse el tratamiento con Rilonacept Regeneron en pacientes con neutropenia;

- La necesidad de monitorizar a los pacientes por si presentan cambios en los lipidogramas;
- La seguridad desconocida de Riloncept Regeneron en mujeres embarazadas y en periodo de lactancia, y por lo tanto la necesidad de los médicos de hablar sobre este riesgo con las pacientes si se quedan o tienen previsto quedarse embarazadas;
- El control adecuado del paciente en lo que respecta a la interacción con la vacunación;
- La posibilidad de incluir a pacientes en el estudio de registro para facilitar la recogida de datos de seguridad y eficacia a largo plazo;
- La función y el uso de la tarjeta de alerta del paciente.

Sistema de Farmacovigilancia

El Titular de la Autorización de Comercialización debe asegurar que el sistema de farmacovigilancia, incluida en el Módulo 1.8.1. de la Autorización de Comercialización, esté implantado y en funcionamiento antes de que el medicamento se comercialice y durante el tiempo que permanezca en el mercado.

Plan de Gestión de Riesgos

El TAC se compromete a realizar los estudios y las actividades adicionales de farmacovigilancia detalladas en el Plan de Farmacovigilancia, de acuerdo con la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2. de la Autorización de Comercialización y cualquier actualización posterior del PGR acordada por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP).

De acuerdo con la Directriz del CHMP sobre Sistemas de Gestión de Riesgos para medicamentos de uso humano, el Plan de Gestión de Riesgos actualizado debe presentarse junto con el siguiente Informe Periódico de Seguridad (IPS).

Además, debe presentarse un Plan de Gestión de Riesgos actualizado

- Cuando se reciba información nueva que pueda afectar a las especificaciones de seguridad vigentes, al Plan de Farmacovigilancia o actividades para minimizar los riesgos
- Dentro de los 60 días posteriores a la consecución de un hito importante (de farmacovigilancia o de minimización de los riesgos)
- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos

IPS

El ciclo de IPS para el medicamento debe seguir un ciclo semestral hasta que el CHMP acuerde algo distinto.

- **CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

No aplicable.

- **OBLIGACIÓN DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSTERIORES A LA AUTORIZACIÓN**

El TAC debe completar las siguientes medidas dentro del marco de tiempo especificado:

Descripción	Fecha de Vencimiento
El TAC debe enviar un Plan de Gestión de Riesgos que describa de forma adecuada la actividad de farmacovigilancia adicional de realizar un estudio de toxicidad del desarrollo embriofetal en monos cynomolgus para continuar investigando el riesgo potencial de defectos fetales.	En un mes tras las notificaciones de decisión de la Comisión

- **OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE REALIZAR MEDIDAS POST-AUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EN CIRCUNSTANCIAS EXCEPCIONALES**

Al ser ésta una aprobación en circunstancias excepcionales y según lo que establece el Artículo 14(8) de la Norma (CE) 726/2004, el TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
<p>El TAC tiene que facilitar datos de seguridad y eficacia periódicos del Registro Global tanto para adultos como para niños. El hecho de que sólo un número limitado de pacientes pediátricos fuera incluido en los estudios clínicos, junto con la ausencia de datos sobre el efecto a largo plazo de la inhibición de la IL-1β, supone una preocupación teniendo en cuenta la naturaleza huérfana de la enfermedad. Se debe llevar a cabo una recopilación de datos continuada para recoger datos del registro sobre la seguridad y la eficacia en niños; en concreto, el riesgo de infección y posible afectación de las reacciones inmunitarias, tales como la respuesta a las vacunas, y del crecimiento. Además, el TAC tiene que evaluar los casos en los que haya una pérdida de eficacia, a fin de determinar si se debe a cambios con el tiempo en la farmacocinética/farmacodinámica o al desarrollo de anticuerpos. El TAC tiene que facilitar actualizaciones sobre las tasas de inclusión y cualquier resultado provisional con los IPS. Se debe incluir a los pacientes en el Registro hasta que se cumplan las dos condiciones siguientes: periodo de inclusión de 5 años y 200 pacientes incluidos.</p>	<p>Con IPS</p>
<p>Se requieren más datos farmacocinéticos de exposición en estado estacionario (AUC, C_{máx}, C_{mín} durante el estado estacionario) especialmente para los sujetos pediátricos. El TAC se tiene a realizar un estudio farmacocinético en niños.</p>	<p>30 de septiembre 2012</p>

Medicamento con autorización anulada

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**EMBALAJE EXTERIOR****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Riloncept Regeneron 80 mg/ml polvo y disolvente para solución inyectable
riloncept

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial de polvo contiene 220 mg de riloncept. Después de la reconstitución, cada ml de solución contiene 80 mg de riloncept.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Además contiene: glicina, clorhidrato de arginina, histidina, clorhidrato de histidina monohidrato, polietilenglicol 3350, sacarosa y agua para inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo y disolvente para solución inyectable.

Contenido:

- 4 viales de polvo que contienen 220 mg de riloncept
- 4 viales de 5 ml de disolvente
- 8 jeringas desechables de 3 ml
- 8 agujas de ½ pulgada (13 mm) desechables, de calibre 27

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía subcutánea.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. No congelar.
Conservar los viales en el embalaje exterior para protegerlos de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Regeneron UK Limited
40 Bank Street
E14 5DS London
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/09/582/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

ETIQUETA DEL VIAL DE POLVO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Riloncept Regeneron 80 mg/ml polvo para solución inyectable
riloncept

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 220 mg de riloncept. Cuando se reconstituye, cada ml de solución contiene 80 mg de riloncept.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Además contiene: glicina, clorhidrato de arginina, histidina, clorhidrato de histidina monohidrato, polietilenglicol 3350, sacarosa.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para solución inyectable.
220 mg de riloncept

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía subcutánea.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. No congelar.
Conservar los viales en el embalaje exterior para protegerlos de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Regeneron UK Limited
40 Bank Street
E14 5DS London
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/09/582/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

Medicamento con autorización anulada

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL DISOLVENTE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Disolvente para Rilonacept Regeneron

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

5 ml

6. OTROS

Agua para preparaciones inyectables.

Medicamento con autorización anulada

B. PROSPECTO

Medicamento con autorización anulada

Prospecto: información para el usuario

Riloncept Regeneron 80 mg/ml polvo y disolvente para solución inyectable riloncept

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento, ya que contiene información importante para el usuario.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Riloncept Regeneron y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de usar Riloncept Regeneron
3. Cómo usar Riloncept Regeneron
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Riloncept Regeneron
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Riloncept Regeneron y para qué se utiliza

Riloncept Regeneron se utiliza para tratar a adultos y adolescentes de 12 años o mayores con síntomas graves del Síndrome Autoinflamatorio Familiar Inducido por el Frío (FCAS) y el Síndrome de Muckle-Wells (MWS).

Riloncept Regeneron pertenece a un grupo de medicamentos llamados inhibidores de la interleucina. Riloncept Regeneron bloquea la actividad de algunas sustancias entre las que se incluye la interleucina-1 beta (IL-1 beta). En pacientes con CAPS, el organismo produce una cantidad excesiva de IL-1 beta. Esto puede dar lugar a síntomas tales como fiebre, dolor de cabeza, fatiga, exantema o dolor muscular y en las articulaciones. Al bloquear la actividad de la IL-1 beta, Riloncept Regeneron produce una mejoría de estos síntomas.

Si tiene alguna duda sobre cómo funciona Riloncept Regeneron o por qué le han recetado este medicamento, consulte a su médico.

2. Qué necesita saber antes de usar Riloncept Regeneron

No use Riloncept Regeneron:

- si es alérgico al riloncept o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (enumerados en la sección 6).
- si tiene una infección activa grave.

Advertencias y precauciones

Informe a su médico antes de utilizar Riloncept Regeneron.

Deberá informar a su médico si:

- tiene una infección;

- tiene tuberculosis o ha estado en contacto directo con alguien que haya tenido tuberculosis;
- tiene una historia de infecciones que son recurrentes;
- le han programado para recibir alguna vacuna;

Niños y adolescentes

Riloncept Regeneron no está recomendado para uso en niños menores de 12 años.

Uso de Riloncept Regeneron con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

En concreto, debe informar a su médico si está utilizando cualquiera de los medicamentos indicados a continuación:

- Otros medicamentos que bloquean la interleucina-1, como anakinra o canakinumab.
- Medicamentos denominados inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF) (como etanercept, adalimumab o infliximab) usados principalmente en la enfermedad reumatoide y autoinmune.
- Cualquier medicamento para trastornos crónicos, ya que Riloncept Regeneron puede afectar a la forma en la que el hígado procesa algunos medicamentos, tales como la warfarina (un anticoagulante). Puede ser que su médico necesite realizarle algunas pruebas y ajustarle la dosis de dichos medicamentos.

Embarazo y lactancia

Riloncept Regeneron no ha sido probado en mujeres embarazadas y no debe utilizarse durante el embarazo salvo que sea claramente necesario. No debe quedarse embarazada y debe utilizar un método de control de la natalidad eficaz mientras recibe Riloncept Regeneron durante al menos 6 semanas después de la última dosis. Si está embarazada, cree que puede estarlo o tiene previsto tener un niño, pida consejo a su médico antes de tomar este medicamento.

Se desconoce la seguridad de Riloncept Regeneron en mujeres en periodo de lactancia. Si está en periodo de lactancia, consulte a su médico antes de usar Riloncept Regeneron.

Conducción y uso de máquinas

Algunos síntomas asociados a CAPS o al tratamiento con Riloncept Regeneron, tales como la sensación de que las cosas dan vueltas (conocida como vértigo), pueden afectar a la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Si tiene la sensación de que las cosas le dan vueltas, no conduzca ni utilice herramientas o máquinas hasta que vuelva a sentirse normal.

Consulte a su médico, enfermera o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

3. Cómo usar Riloncept Regeneron

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

Riloncept Regeneron está indicado para la administración por vía subcutánea. Esto significa que se inyecta a través de una aguja pequeña en el tejido graso, justo por debajo de la piel.

Qué dosis de Riloncept Regeneron debe utilizarse

Adultos (ancianos incluidos)

- La dosis inicial es de 2 inyecciones de 2 mililitros (ml) de solución cada una, administradas el mismo día en dos zonas diferentes del cuerpo.

- Posteriormente, la dosis recomendada es de 1 inyección de 2 ml una vez a la semana.

Adolescentes (de 12 a 17 años)

La dosis dependerá del peso del paciente y será diferente para cada paciente. El médico le indicará qué dosis del medicamento debe inyectarse.

- La dosis inicial es 4,4 miligramos por kilogramo de peso corporal, hasta 320 miligramos (mg), administrada en una o dos inyecciones.
- Posteriormente, la dosis recomendada es de 2,2 miligramos por kilogramo, hasta 160 mg, una vez a la semana el mismo día de la semana.

En ambos casos, su médico calculará el volumen correspondiente a inyectar. Podrá ser necesario ajustar la dosis de Riloncept Regeneron a medida que el niño crezca. Hable con su médico antes de realizar ningún ajuste de la dosis.

Cómo inyectar Riloncept Regeneron

Riloncept Regeneron se inyecta por debajo de la piel (subcutáneamente). La primera inyección de Riloncept Regeneron deberá administrarse bajo la supervisión de un profesional sanitario formado. Usted o su cuidador recibirán la formación adecuada sobre cómo mezclar el polvo (disolver para hacer una solución), preparar la dosis y administrar la inyección.

Lea la sección “INSTRUCCIONES DE USO DEL POLVO RILONCEPT REGENERON PARA SOLUCIÓN INYECTABLE” al final de este prospecto. Si tiene alguna pregunta, póngase en contacto con su médico, enfermera o farmacéutico.

Si usa más Riloncept Regeneron del que debiera

Si accidentalmente se inyecta más Riloncept Regeneron de la dosis recomendada, debe ponerse en contacto con su médico inmediatamente.

Si olvidó usar Riloncept Regeneron

Si se olvidó una dosis de Riloncept Regeneron y se acordó a los pocos días, adminístrese la inyección lo antes posible. La dosis siguiente debe inyectarse en el siguiente día habitual programado. No se inyecte una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. No se inyecte Riloncept Regeneron con más frecuencia que una vez por semana.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Debe informar a su médico inmediatamente si presenta alguno de los siguientes efectos adversos graves mientras usa Riloncept Regeneron:

- **Infecciones graves.** Informe a su médico inmediatamente si desarrolla síntomas de una infección mientras recibe tratamiento con Riloncept Regeneron, tales como:
 - fiebre de más de 3 días de duración o cualquier otro síntoma posiblemente relacionado con una infección, como tos o dolor de cabeza prolongados, enrojecimiento, calor o hinchazón localizado de la piel.

Debe suspender el tratamiento con Riloncept Regeneron si desarrolla una infección grave.

- **Reacciones alérgicas.** Si desarrolla signos de una reacción alérgica (hipersensibilidad) durante el tratamiento con Riloncept Regeneron (como opresión en el pecho, jadeos, problemas respiratorios, mareos severos o aturdimiento, hinchazón de los labios o erupciones), interrumpa la administración de Riloncept Regeneron e informe a su médico inmediatamente.

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Reacciones en el lugar de la inyección (como enrojecimiento, hinchazón, picor y moratón en el lugar de administración).
- Infecciones de las vías respiratorias altas
- Sinusitis
- Dolor de cabeza

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Infección vírica
- Bronquitis
- Infección cutánea, ocular o del oído
- Agotamiento (fatiga)
- Aumento de la tensión arterial
- Neumonía
- Infección estomacal/intestinal
- Mareos
- Sofocos
- Reacción alérgica
- Ansiedad
- Incapacidad para dormir (insomnio)

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- Meningitis
- Inflamación ocular (iritis)

También pueden producirse cambios en los niveles de colesterol en sangre o en los recuentos sanguíneos. Su médico le controlará éstos.

Si experimenta algún efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. .

5. Conservación de Rilonacept Regeneron

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilizar este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el embalaje exterior y en la etiqueta del vial después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera. No congelar.

Conservar los viales en el embalaje exterior para protegerlos de la luz.

Después de preparar la solución de Rilonacept Regeneron, es mejor utilizarla inmediatamente ya que no contiene conservantes. En caso necesario, el producto puede conservarse a temperatura ambiente, pero deberá utilizarse en las 3 horas siguientes a la mezcla.

La solución es viscosa, transparente y de incolora a amarilla pálida. Antes de la inyección, deberá inspeccionarse detenidamente la solución por si hubiera decoloración o materia particulada. En caso de detectarse decoloración o materia particulada en la solución, el producto no deberá utilizarse.

Los medicamentos no se debe tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Riloncept Regeneron

- El principio activo es riloncept. Cada vial de polvo contiene 220 mg de riloncept. Después de la reconstitución, cada ml de solución contiene 80 mg de riloncept.
- Los demás componentes del polvo son glicina, clorhidrato de arginina, histidina, clorhidrato de histidina monohidrato, polietilenglicol 3350 y sacarosa. El disolvente es agua para inyectables.

Aspecto de Riloncept Regeneron y contenido del envase

- Riloncept Regeneron se presenta como un polvo para solución inyectable en un vial de cristal. El polvo es de color blanco a blanquecino.
- El disolvente se suministra en un vial de plástico transparente de 5 ml que contiene 5 ml de agua para inyectables. El disolvente es un líquido incoloro.

Cada envase contiene:

4 viales de polvo para solución inyectable
4 viales de disolvente
8 jeringas desechables de 3 ml
8 agujas de ½ pulgada (13 mm) desechables, de calibre 27

Titular de la autorización de comercialización

Regeneron UK Limited
40 Bank Street
E14 5DS London
Reino Unido

Responsable de la fabricación

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Este medicamento se ha autorizado con una “aprobación condicional”. Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información de este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y este prospecto se actualizará cuando sea necesario.

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento <http://www.ema.europa.eu>

Este prospecto está disponible en todos los idiomas de la UE/AEE en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos.

Medicamento con autorización anulada

INSTRUCCIONES DE USO DE RILONACEPT REGENERON POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE

Consulte también la sección 3, “Cómo inyectar Rilonacept Regeneron”.

Lea completamente estas instrucciones antes de empezar.

Suministros necesarios:

En cada paquete de dosis de Rilonacept Regeneron se incluyen los elementos siguientes:

- 8 jeringas estériles desechables de 3 ml
- 8 agujas estériles desechables (de ½ pulgada (13 mm), calibre 27)
- 4 viales de polvo de Rilonacept Regeneron
- 4 viales de agua estéril (disolvente)

Y también deberá obtener estos elementos de la farmacia, ya que no se incluyen en el paquete de dosis de Rilonacept Regeneron:

- Toallitas con alcohol
- Gasas
- Contenedor para objetos punzantes resistente a la perforación para la eliminación de las agujas, las jeringas y los viales utilizados

Pida a su farmacéutico estos suministros.

Directrices generales al inyectar Rilonacept Regeneron:

- Compruebe la fecha de caducidad (mes y año) que aparece en el embalaje exterior y en el vial de Rilonacept Regeneron. Aparece en el embalaje exterior y en el vial detrás de “CAD”. No utilice Rilonacept Regeneron después de la fecha de caducidad. La fecha de caducidad hace referencia al último día del mes.
- No toque las agujas ni los tapones de caucho de los viales de Rilonacept Regeneron con las manos. Si toca un tapón, límpielo con una toallita con alcohol nueva.
- Si toca una aguja o la aguja toca cualquier superficie, tire la jeringa completa en el contenedor para objetos punzantes resistente a la perforación y empiece de nuevo con una jeringa nueva.
- No reutilice las agujas ni las jeringas.
- Para protegerse a sí mismo y a otros contra pinchazos por aguja, es importante tirar cada jeringa, con la aguja puesta, en el contenedor para objetos punzantes resistente a la perforación justo después de cada uso. **No intente volver a poner el tapón en la aguja.**

PASO 1: Preparación para una inyección

1. Lávese las manos a conciencia.
2. Ponga los siguientes elementos en una superficie plana y limpia (ver Figura 1):
 - 2 jeringas desechables, de 3 ml, estériles
 - una para agregar el agua estéril (disolvente) al polvo de Rilonacept Regeneron
 - una para la inyección
 - 2 agujas desechables, estériles (de ½ pulgada (13 mm), calibre 27)
 - una para agregar el agua estéril (disolvente) al polvo de Rilonacept Regeneron
 - una para la inyección
 - 1 vial de polvo de Rilonacept Regeneron
 - 1 vial de agua estéril (disolvente)
 - 3 toallitas con alcohol

- 1 gasa
- 1 contenedor para objetos punzantes resistente a la perforación para la eliminación de las agujas, las jeringas y los viales utilizados

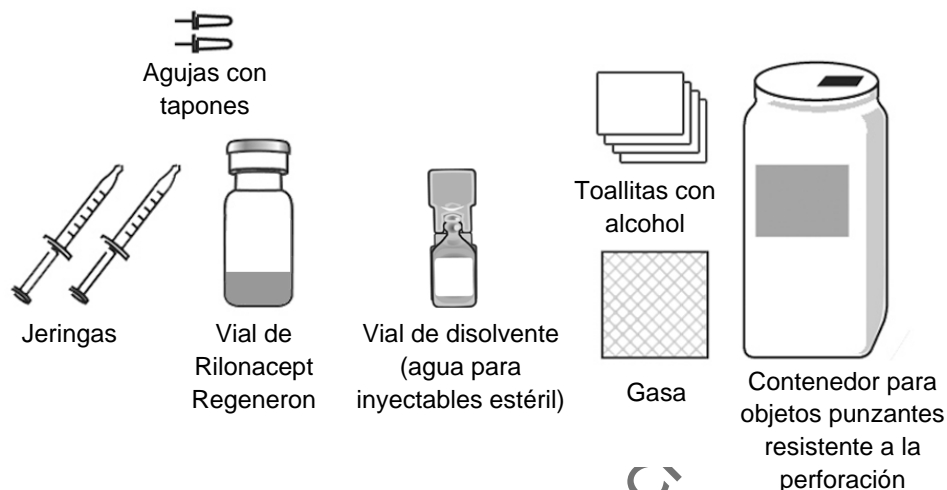


Figura 1

PASO 2: Preparación del vial de Riloncept Regeneron polvo

1. Retire el tapón de plástico del vial de Riloncept Regeneron.
2. Limpie la parte superior del vial de Riloncept Regeneron con una toallita con alcohol nueva, limpiando en una sola dirección alrededor de la parte superior.
3. Ponga el vial a un lado.

PASO 3: Llenado de una jeringa con agua estéril para la inyección (disolvente)

1. Quite el cierre de plástico de abertura fácil de la parte superior del vial que contiene agua estéril para preparaciones inyectables (disolvente).
2. Abra, tirando de las lengüetas, el envoltorio que contiene una aguja de calibre 27. Ponga la aguja con tapón en una superficie limpia. Abra, tirando de las lengüetas, el envoltorio que contiene la jeringa.

3. Acople la parte superior expuesta del vial de agua estéril a la parte superior de una jeringa, girando la jeringa sobre el vial de agua estéril (disolvente) (ver Figura 2).



Figura 2

4. Sujete el vial de agua estéril (disolvente) con una mano y la jeringa con la otra. Con cuidado, ponga el vial boca abajo. Mientras sujeta la jeringa a la altura de los ojos, tire del émbolo de la jeringa hasta la línea de 2,5 ml para que el agua estéril (disolvente) pase del vial a la jeringa (ver Figura 3).

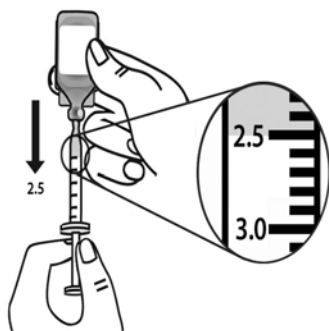


Figura 3

5. Quite el vial de la jeringa. Sujete el barrilete de la jeringa con una mano y, con la otra, gire la aguja de calibre 27 sobre la punta de la jeringa hasta que encaje en su sitio (ver Figura 4).

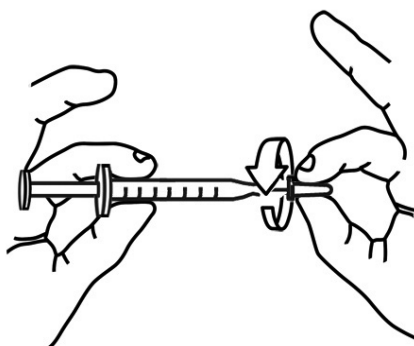


Figura 4

6. Gire la jeringa de manera que la aguja mire hacia arriba. Tire del tapón de la aguja para sacarlo. No gire la aguja ni el tapón al tirar. Con cuidado dé unos golpecitos en la jeringa hasta que las burbujas de aire suban a la parte superior de la jeringa (ver Figura 5).



Figura 5

7. Apunte con la jeringa y la aguja hacia arriba. El agua estéril debe estar en la línea de 2,3 ml (ver Figura 6). Si hay más agua estéril en la jeringa, empuje el émbolo de la jeringa para que salga el exceso de agua estéril hasta alcanzar la línea correspondiente a 2,3 ml.

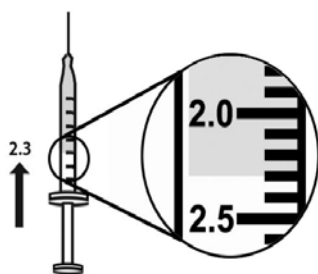


Figura 6

PASO 4: Disolución de Rilonacept Regeneron polvo con el agua estéril para preparaciones inyectables (disolvente)

1. Sujete con una mano el vial de Rilonacept Regeneron polvo sobre una superficie firme.

2. Con la otra mano, coja la jeringa con el agua estéril (disolvente) e introduzca lentamente la aguja, de forma perpendicular, a través del centro del tapón de caucho del vial de Rilonacept Regeneron polvo. Empuje el émbolo hasta el final para que el agua estéril (disolvente) de la jeringa pase al vial (ver Figura 7).

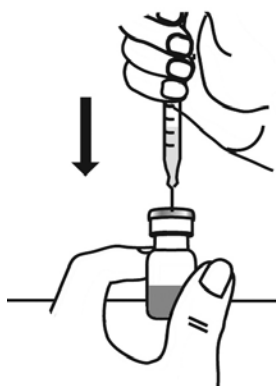


Figura 7

3. Retire la jeringa y la aguja del tapón y tire la jeringa con la aguja puesta y el vial de agua estéril (disolvente) en el contenedor para objetos punzantes resistente a la perforación. No intente volver a poner el tapón en la aguja.
4. Sujete con el pulgar y otro dedo el vial que contiene la mezcla de polvo y agua estéril (disolvente) por la parte superior e inferior en posición horizontal (no en vertical), y agítelo rápidamente, hacia adelante y hacia atrás (de lado a lado) durante 1 minuto aproximadamente.
5. Vuelva a poner el vial en la mesa y déjelo reposar durante 1 minuto aproximadamente.
6. Compruebe si el vial contiene partículas o grumos de polvo sin disolver.
7. Si no se ha disuelto bien el polvo, agite rápidamente el vial hacia adelante y hacia atrás durante 30 segundos más. Deje reposar el vial durante 1 minuto aproximadamente.
8. Repita el paso 7 hasta que el polvo se haya disuelto bien y la solución esté transparente.
9. La solución de Rilonacept Regeneron disuelto debe ser un líquido viscoso y transparente, de incoloro a amarillo pálido. No utilice la solución si está decolorada o turbia, o si contiene partículas pequeñas (ver Figura 8).

NOTA: Pongase en contacto con su farmacia para notificar cualquier Rilonacept Regeneron disuelto que esté decolorado o contenga partículas.

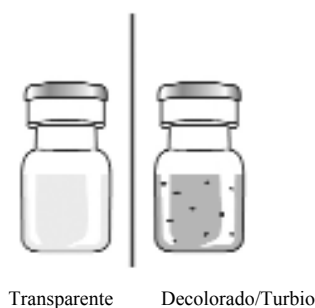


Figura 8

10. Es mejor pasar al paso siguiente e inyectar el medicamento inmediatamente tras disolver el polvo de Riloncept Regeneron en el agua estéril (disolvente). En caso necesario, el producto puede conservarse a temperatura ambiente (20°C a 25°C) durante no más de 3 horas. Conservar Riloncept Regeneron alejado de la luz.

PASO 5: Preparación de la inyección

1. Sujete el vial con la solución sobre una superficie firme y limpie la parte superior del vial de polvo con una toallita nueva con alcohol.
2. Abra un envoltorio con una aguja nueva desechable y estéril. Abra un envoltorio con una jeringa nueva desechable y estéril. Acople la aguja a la jeringa de forma firme sin quitar el tapón de la aguja.
3. Sostenga la jeringa en posición vertical a la altura de los ojos. Con el tapón de la aguja puesto, tire del émbolo de la jeringa hasta llegar a la marca que sea igual al volumen de solución prescrito por su médico para la inyección, llenando la jeringa con aire (ver Figura 9).

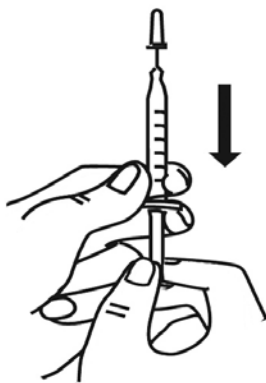


Figura 9

4. Quite el tapón de la aguja con cuidado de no tocar la aguja. Ponga el vial sobre una superficie plana e introduzca lentamente la aguja, de forma perpendicular, a través del tapón. Empuje el émbolo hacia abajo e inyecte todo el aire en el vial (ver Figura 10).

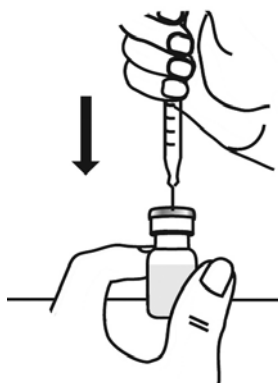


Figura 10

5. Sujete el vial con una mano y la jeringa con la otra y con cuidado gire el vial boca abajo de manera que la aguja mire hacia arriba. Sujete el vial a la altura de los ojos.
6. Mantenga la punta de la aguja en el líquido y tire lentamente del émbolo hasta la marca de la jeringa que corresponda a la cantidad de medicamento que su médico le ha prescrito (ver Figura 11).

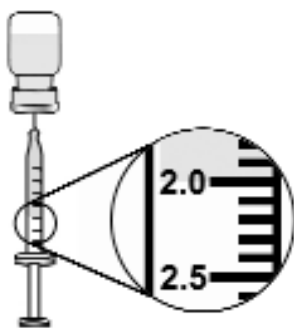


Figura 11

7. Dé unos golpecitos en la jeringa hasta que las burbujas de aire suban a la parte superior de la jeringa. A continuación, empuje el émbolo lenta y suavemente para que todo el aire salga por la aguja.
8. Compruebe para cerciorarse que la jeringa tiene la cantidad de medicamento prescrita por su médico.
9. Tire el vial en el contenedor para objetos punzantes resistente a la perforación aunque quede algo de medicamento en el vial. No utilice ningún vial de Riloncept Regeneron más que una vez.
10. Sujete con su mano la jeringa y la aguja, lista para la inyección. No toque la aguja con las manos ni deje que entre en contacto con ninguna superficie. Proceda con la inyección de la forma descrita en el Paso 6 a continuación.

PASO 6: Administración de la inyección

1. Riloncept Regeneron se inyecta en el tejido directamente debajo de las capas de la piel. No está indicada para la administración en el músculo, vena o arteria.

Dónde inyectar

Inyecte en una zona diferente cada vez para mantener la piel sana.

El cambio del lugar de administración ayuda a evitar la irritación y permite una mejor absorción del medicamento. Pregunte a su médico cualquier duda que tenga sobre la alternancia del lugar de administración.

- No se ponga la inyección en la piel que esté dolorida, enrojecida o dura. Si una zona está dolorida o la siente dura, elija otra zona para la inyección hasta que el dolor o “endurecimiento” hayan desaparecido.
- Informe a su médico sobre cualquier reacción cutánea, incluidos el enrojecimiento, la hinchazón o el endurecimiento de la piel.
- Las zonas en las que se puede administrar Riloncept Regeneron incluyen ambos lados del abdomen y muslos derecho e izquierdo. Si es otra persona la que le administra la inyección, también se puede usar la parte superior de ambos brazos (ver Figura 12):

(No inyectar a 5 cm aproximadamente alrededor del ombligo).



Figura 12

2. Elija el lugar de administración. Limpie la zona realizando un movimiento circular con una toallita nueva con alcohol. Comience en el centro del lugar y vaya moviéndose hacia afuera. Deje que el alcohol se evapore del todo. No toque esta zona antes de la inyección.
3. Sujete la jeringa en una mano de la misma forma que sujetaría un lápiz.
4. Con la otra mano, con cuidado agarre un poco de piel alrededor de la zona limpiada para la inyección.
5. Realice un movimiento rápido “como con los dardos” para introducir la aguja directamente en la piel (a un ángulo de 90°) (ver Figura 13a). No empuje sobre el émbolo mientras introduce la

aguja en la piel. En el caso de niños pequeños o de personas con muy poca grasa debajo de la piel, puede ser necesario sujetar la jeringa y la aguja a un ángulo de 45° (ver Figura 13b).

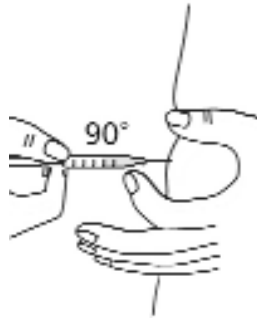


Figura 13a (adultos)

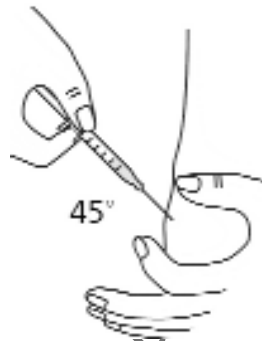


Figura 13b (niños pequeños, pacientes delgados)

6. Una vez que la aguja esté totalmente introducida en la piel, suelte la piel que estaba agarrando.
7. Con la mano que tiene libre, sujete la jeringa cerca de la base. Con cuidado retraiga el émbolo. Si entra sangre en la jeringa, la aguja ha entrado en un vaso sanguíneo. Saque la aguja, deseche la jeringa y la aguja. Empiece de nuevo con el 'Paso 1: Preparación para una inyección' utilizando materiales nuevos.
8. Si no hay sangre, inyecte todo el medicamento de la jeringa a una velocidad lenta y constante, introduciendo todo el émbolo hasta abajo. Puede tardar hasta 30 segundos en inyectar la dosis entera.
9. Saque la aguja de la piel, y coloque una gasa estéril sobre el lugar de inyección durante varios segundos.
10. No vuelva a poner el tapón en la aguja. Tire los viales, las jeringas y las agujas utilizadas en el contenedor para objetos punzantes resistente a la perforación. No recicle el contenedor. No tire los viales, las agujas o las jeringas a la basura.
11. Mantenga el contenedor para objetos punzantes resistente a la perforación fuera del alcance de los niños. Cuando dos terceras partes del contenedor estén llenas, elimínelo conforme a las instrucciones de su médico o farmacéutico.
12. Las toallitas con alcohol utilizadas se pueden tirar a la basura.

Esta información está destinada únicamente a médicos o profesionales del sector sanitario y se suministra como un prospecto desprendible:

Indicación

Rilonacept Regeneron está indicado para el tratamiento de síndromes periódicos asociados a la criopirina (CAPS) con síntomas graves, entre los que se incluyen el síndrome autoinflamatorio familiar inducido por el frío (FCAS) y el síndrome de Muckle-Wells (MWS), en adultos y niños de 12 años y mayores.

Posología

Adultos

El tratamiento en adultos deberá iniciarse con una dosis de carga de 320 mg. La pauta posológica deberá continuar con una inyección de 160 mg una vez a la semana. No se deberá administrar Rilonacept Regeneron con más frecuencia que una vez a la semana.

Población pediátrica (12 a 17 años)

El tratamiento deberá iniciarse con una dosis de carga de 4,4 mg/kg, hasta un máximo de 320 mg. La pauta posológica deberá continuar con una inyección una vez a la semana de 2,2 mg/kg, hasta un máximo de 160 mg (ver Tabla 1). La pauta posológica en niños debe ajustarse a medida que el niño crezca. Se deberá informar al paciente o al cuidador que consulten con el médico al cargo antes de ajustar la dosis. La experiencia en niños es limitada. En el programa clínico para CAPS, 8 adolescentes con edades comprendidas entre los 12 y los 17 años recibieron tratamiento durante un tiempo máximo de 18 meses.

Población pediátrica (hasta 12 años)

Rilonacept Regeneron no está recomendado para uso en niños con CAPS menores de 12 años debido a la ausencia de datos sobre el uso.

Pacientes de edad avanzada (65 años o mayores)

Los datos disponibles indican que no se requiere modificar la dosis en función de la edad avanzada. Sin embargo, la experiencia clínica en pacientes mayores de 65 años es limitada, por lo tanto se recomienda precaución.

Insuficiencia renal

No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o severa, ni con enfermedad renal terminal. Sin embargo, la experiencia clínica en estos pacientes es limitada.

Insuficiencia hepática

No se ha estudiado Rilonacept Regeneron en pacientes con insuficiencia hepática.

Forma de administración

Rilonacept Regeneron se administra únicamente por vía subcutánea. No está indicado por vía intravenosa o intramuscular.

La dosis de carga en adultos deberá administrarse en dos inyecciones subcutáneas de 2 ml (320 mg de rilonacept en total) el mismo día en dos lugares diferentes. Las dosis posteriores se administrarán en una inyección subcutánea de 2 ml (160 mg de rilonacept) una vez a la semana.

En cuanto a los pacientes pediátricos, la dosis se administra en una o dos inyecciones subcutáneas (para la dosis de carga) con un volumen máximo en cada inyección de 2 ml.

Para una mayor comodidad, a continuación en la Tabla 1 se facilita el volumen de dosis correspondiente de la inyección semanal en pacientes pediátricos.

Tabla 1: Volumen de dosis de Rilonacept Regeneron (después de la reconstitución) en función del peso para pacientes pediátricos con edades entre los 12 y 17 años

Intervalo de peso (kg)	Volumen de dosis (ml)
23,6 a 27,2	0,7
27,3 a 30,8	0,8
30,9 a 34,4	0,9
34,5 a 38,1	1
38,2 a 41,7	1,1
41,8 a 45,4	1,2
45,5 a 49,0	1,3
49,1 a 52,6	1,4
52,7 a 56,3	1,5
56,4 a 59,9	1,6
60,0 a 63,5	1,7
63,6 a 67,2	1,8
67,3 a 70,8	1,9
70,9 o más	2

Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera. No congelar.

Conservar los viales en el embalaje exterior para protegerlos de la luz.

Después de la reconstitución, en caso necesario, el producto puede conservarse a temperatura ambiente, pero deberá utilizarse en las 3 horas siguientes a la reconstitución ya que no contiene conservantes.

Instrucciones para la reconstitución y administración

Instrucciones para la reconstitución

Utilizando una técnica aséptica, Rilonacept Regeneron polvo deberá reconstituirse con 2,3 ml de disolvente (agua para inyectables) antes de la administración.

Los 2,3 ml de disolvente se extraerán del vial de disolvente acoplado directamente a una jeringa de 3 ml y, a continuación, se deberá inyectar en el vial de polvo para la reconstitución utilizando una aguja de ½ pulgada (13 mm) de calibre 27 (para obtener un volumen de reconstitución final de 2,75 ml). A continuación, se eliminarán la aguja y la jeringa utilizadas para la reconstitución con el disolvente y no se utilizarán para las inyecciones subcutáneas. Después de añadir el disolvente, deberá reconstituirse el contenido del vial agitándolo durante aproximadamente 1 minuto y dejándolo reposar durante otro minuto. La solución resultante de 80 mg/ml es suficiente para extraer un volumen de hasta 2 ml para la administración subcutánea.

La solución reconstituida es viscosa, transparente, de incolora a amarilla pálida. Antes de la inyección, deberá inspeccionarse detenidamente la solución reconstituida por si hubiera decoloración o materia particulada. En caso de detectarse decoloración o materia particulada en la solución, el producto no deberá utilizarse.

Instrucciones de administración

Utilizando una técnica aséptica, el volumen de dosis recomendado, hasta 2 ml (160 mg) de la solución, deberá extraerse con una nueva aguja de inyección de ½ pulgada (13 mm) de calibre 27, acoplada a una nueva jeringa de 3 ml para la inyección subcutánea.

Se deben alternar los lugares de administración subcutánea, como el abdomen, el muslo o la parte superior del brazo. Nunca se deben administrar las inyecciones en zonas con moratones, enrojecidas, doloridas o duras.

La administración inicial de Riloncept Regeneron por un paciente o cuidador deberá ser vigilada por un profesional sanitario formado. Para las inyecciones posteriores que se administrarán los propios pacientes, se les darán las instrucciones apropiadas sobre la técnica de inyección adecuada y se comprobará que son capaces de aplicar esa técnica.

Eliminación

Cada vial debe utilizarse únicamente para una sola dosis. Se debe desechar el vial después de extraer la solución.

Se debe informar a los pacientes o a sus cuidadores sobre cómo eliminar adecuadamente los viales, las agujas y las jeringas.

Medicamento con autorización anulada