

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

Medicamento já não autorizado

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Riloncept Regeneron 80 mg/ml pó e solvente para solução injectável.

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injectáveis com pó contém 220 mg de riloncept. Após reconstituição, cada ml de solução contém 80 mg de riloncept.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó e solvente para solução injectável.

O pó é branco a esbranquiçado.

O solvente é uma solução límpida e incolor.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Riloncept Regeneron é indicado para o tratamento das síndromes periódicas associadas à criopirina (*Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes - CAPS*) com sintomas graves, incluindo a síndrome auto-inflamatória familiar induzida pelo frio (*Familial Cold Autoinflammatory Syndrome - FCAS*) e a síndrome de Muckle-Wells (MWS), em adultos e crianças com idade igual ou superior a 12 anos.

### 4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado e supervisionado por um médico especialista com experiência no diagnóstico e tratamento das CAPS.

Após formação apropriada na técnica de injeção correcta, os doentes podem auto-injectar Riloncept Regeneron se o médico determinar que é apropriado e com o seguimento médico necessário.

#### Posologia

##### *Adultos*

O tratamento em adultos deve ser iniciado com uma dose inicial de 320 mg. A administração de doses deve continuar com uma injeção por semana de 160 mg. Riloncept Regeneron não deve ser administrado com uma frequência superior a uma vez por semana.

##### *População pediátrica (12 a 17 anos)*

O tratamento deve ser iniciado com uma dose inicial de 4,4 mg/kg, até um máximo de 320 mg. A administração de doses deve continuar com uma injeção por semana de 2,2 mg/kg, até um máximo de 160 mg (ver Tabela 1). A posologia em crianças deve ser ajustada em função do crescimento da criança. O doente ou o prestador de cuidados deve ser aconselhado a falar com o médico assistente antes de ajustar a dose. A experiência em crianças é limitada. No programa inicial de CAPS, 8 adolescentes com idade entre os 12 e 17 anos foram tratados durante um período máximo de 18 meses.

##### *População pediátrica (até 12 anos)*

Não existem dados disponíveis sobre a utilização de Riloncept Regeneron em crianças com CAPS com idade inferior a 12 anos, portanto não é recomendado neste grupo etário pediátrico.

#### *Idosos (com idade igual ou superior a 65 anos)*

Os dados disponíveis indicam que não são necessárias modificações da posologia com base na idade avançada. Contudo, a experiência clínica em doentes com idade superior a 65 anos é limitada, por isso recomenda-se que sejam tomadas precauções (ver secção 5.1).

#### *Compromisso renal*

Não são necessários ajustes posológicos em doentes com disfunção renal ligeira, moderada ou grave ou na doença renal de fase terminal. Contudo, a experiência clínica nestes doentes é limitada.

#### *Afecção hepática*

Riloncept Regeneron não foi estudado em doentes com disfunção hepática.

#### Modo de administração

Riloncept Regeneron é apenas para utilização por via subcutânea. Não é indicado para via intravenosa ou intramuscular.

Instruções de reconstituição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

A dose inicial em adultos deve ser administrada sob a forma de duas injeções subcutâneas de 2 ml (total de 320 mg de riloncept), dadas no mesmo dia em locais diferentes. As doses subsequentes são administradas sob a forma de uma injeção subcutânea de 2 ml (160 mg de riloncept) uma vez por semana.

Em doentes pediátricos, a dose é administrada sob a forma de uma ou duas (para a dose inicial) injeções subcutâneas com um volume máximo de injeção única de 2 ml.

Por uma questão de comodidade, apresentam-se a seguir na Tabela 1 os volumes correspondentes à dose da injeção semanal em doentes pediátricos.

Tabela 1: Volume da dose de Riloncept Regeneron (após reconstituição) de acordo com o peso corporal de doentes pediátricos entre os 12 e 17 anos de idade.

Intervalo de peso (kg)	Volume da dose (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 ou superior	2

#### **4.3 Contra-indicações**

Hipersensibilidade ao riloncept ou a qualquer um dos excipientes.  
Infecções activas, graves (ver secção 4.4).

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

##### Infecções graves

O bloqueio da interleucina-1 (IL-1) pode interferir com a resposta imunitária a infecções. Infecções graves, potencialmente fatais, foram comunicadas com pouca frequência em doentes medicados com Riloncept Regeneron.

Num estudo de prolongamento aberto, um doente desenvolveu meningite bacteriana e morreu. Riloncept Regeneron deve ser interrompido se o doente desenvolver uma infecção grave. O tratamento não deve ser iniciado em doentes com uma infecção activa ou crónica (ver secção 4.3) e os médicos devem tomar precauções quando administram Riloncept Regeneron a doentes com antecedentes de infecções recorrentes ou com patologias subjacentes que os podem predispor a infecções.

Como Riloncept Regeneron diminui a intensidade da resposta inflamatória, é necessária vigilância para excluir uma infecção subjacente em doentes que não estejam bem de saúde.

Os inibidores dos factores de necrose tumoral (TNF) foram associados a um risco acrescido de reactivação de uma tuberculose (TB) latente. Não se sabe se a utilização de inibidores da IL-1, como o riloncept, aumenta o risco de reactivação de TB ou de infecções oportunistas. Antes de se iniciar o tratamento com Riloncept Regeneron, todos os doentes devem ser avaliados para detecção de tuberculose activa e inactiva (latente).

##### Associações não recomendadas

A associação de Riloncept Regeneron com inibidores dos TNF não foi avaliada em estudos clínicos. Uma maior incidência de infecções graves foi associada à administração de um outro inibidor da IL-1, em associação com um inibidor dos TNF.

**Riloncept Regeneron não deve ser utilizado com inibidores dos TNF devido ao risco acrescido de infecções graves** (ver secção 4.5).

A utilização concomitante de Riloncept Regeneron com outros inibidores da IL-1 não é recomendada (ver secção 4.5).

##### Hipersensibilidade

Embora não se tenham observado reacções de hipersensibilidade relacionadas com o tratamento com Riloncept Regeneron no programa clínico inicial, se ocorrer uma reacção de hipersensibilidade deve suspender-se a administração imediata e permanentemente e iniciar-se a terapêutica apropriada.

Não se pode excluir o risco de reacções de hipersensibilidade graves, que não são pouco frequentes com proteínas injectáveis (ver secção 4.3).

##### Imunogenicidade

Em estudos clínicos, detectaram-se anticorpos dirigidos contra os domínios dos receptores de riloncept, utilizando um ensaio ELISA em 35% dos doentes (19 num total de 55) tratados durante pelo menos 6 semanas no estudo clínico. Não se verificou qualquer correlação da actividade de anticorpos com a eficácia ou segurança clínicas.

##### Neutropenia

Observou-se frequentemente neutropenia (contagem absoluta de neutrófilos [CAN] <  $1,5 \times 10^9/l$ ) com outro medicamento que inibe a IL-1, que foi utilizado numa população de doentes (artrite reumatóide) com uma afecção diferente da CAPS. Observou-se com frequência neutropenia em doentes com artrite reumatóide (utilização não aprovada) aos quais se administrou Riloncept Regeneron por via subcutânea em estudos clínicos. Nenhum destes doentes teve infecções graves associadas à neutropenia. Embora a neutropenia fosse observada com pouca frequência em doentes com CAPS, os números estudados são baixos. O tratamento com Riloncept Regeneron não deve ser iniciado em doentes com neutropenia. Recomenda-se que as contagens de neutrófilos sejam avaliadas antes de se

iniciar o tratamento, decorridos 1 a 2 meses e, depois, em intervalos regulares enquanto estiverem a ser medicadas com Rilonacept Regeneron. Se um doente ficar neutropénico, a CAN deve ser monitorizada com frequência, devendo considerar-se a interrupção do tratamento.

#### Neoplasias malignas

Desconhece-se qual é o impacto do tratamento com Rilonacept Regeneron no desenvolvimento de neoplasias malignas. Contudo, o tratamento com imunossuppressores, incluindo Rilonacept Regeneron, pode resultar num aumento do risco de neoplasias malignas.

#### Vacinas

Não se devem administrar vacinas vivas concomitantemente com Rilonacept Regeneron (ver secção 4.5). Antes do início da terapêutica com Rilonacept Regeneron, os doentes adultos e pediátricos devem receber todas as vacinas recomendadas, conforme apropriado, incluindo a vacina antipneumocócica e a vacina antigripal inactivada.

#### Alterações do perfil lipídico

Os doentes devem ser monitorizados para detecção de alterações dos respectivos perfis lipídicos e receber tratamento médico, se este se justificar (ver secção 4.8).

#### Mutação no gene NLRP3

Todos os casos nos ensaios clínicos tinham uma mutação confirmada no gene NLRP3. A eficácia não foi avaliada em doentes sem uma mutação confirmada no gene NLRP3.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção**

Não foram realizados estudos de interacção.

Não é recomendada a administração concomitante de Rilonacept Regeneron com outros inibidores dos TNF (ver secção 4.4), porque foi associada uma maior incidência de infecções graves com a administração de outro bloqueador da IL-1 em associação com inibidores dos TNF.

A administração concomitante de Rilonacept Regeneron com outros inibidores da IL-1 não foi estudada e, portanto, não é recomendada.

A formação de enzimas do CYP450 é suprimida por níveis crescentes de citocinas durante a inflamação crónica. Portanto, é de prever que, com uma molécula que se liga à IL-1 como o rilonacept, a formação de enzimas do CYP450 possa ser normalizada. Este aspecto é clinicamente relevante no caso de substratos do CYP450 com um índice terapêutico estreito, nos quais a dose tem de ser individualmente ajustada (p. ex., varfarina). Ao iniciar-se Rilonacept Regeneron em doentes que estão a ser tratados com este tipo de medicamentos, deve efectuar-se a monitorização terapêutica dos efeitos ou dos níveis plasmáticos e a dose individual do medicamento pode ter de ser ajustada, se necessário.

Não existem dados sobre os efeitos da vacinação com vacinas vivas ou sobre a transmissão secundária de infecção por vacinas vivas em doentes medicados com Rilonacept Regeneron. Portanto, as vacinas vivas não devem ser administradas concomitantemente com Rilonacept Regeneron, a menos que os benefícios superem claramente os riscos. Se estiver indicada a vacinação com vacinas vivas após o início do tratamento com Rilonacept Regeneron, a recomendação é de aguardar pelo menos 6 semanas após a última injeção de Rilonacept Regeneron e antes da injeção seguinte (ver secção 4.4).

### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

#### Gravidez

Não existem dados suficientes sobre a utilização de rilonacept em mulheres grávidas. Foram realizados estudos de toxicidade reprodutiva em animais e não revelaram quaisquer efeitos na fertilidade ou morfologia fetal; contudo, um estudo em macacas gestantes apresentou níveis reduzidos de estrogénios (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco para o feto e para a mãe. As mulheres devem utilizar contraceptivos eficazes durante o tratamento com Rilonacept Regeneron e até 6 semanas após a última

dose. Portanto, as mulheres que estão grávidas ou que desejem engravidar só devem ser tratadas depois de uma avaliação rigorosa da relação benefício-risco.

#### Amamentação

Não se sabe se o rilonacept é excretado no leite humano ou no leite de animais. Deve tomar-se uma decisão sobre se continuar/interromper a amamentação ou se continuar/interromper a terapêutica com Rilonacept Regeneron, tendo em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica com Rilonacept Regeneron para a mulher.

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

A capacidade de conduzir e utilizar máquinas pode ser alterada por alguns sintomas associados às CAPS. Os doentes que tenham vertigens durante o tratamento com Rilonacept Regeneron devem esperar que estas se resolvam completamente antes de conduzir e utilizar máquinas.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

A maior parte dos acontecimentos adversos relacionados com o tratamento observados nos ensaios clínicos foram classificados como reacções no local de injeção, e manifestaram-se em aproximadamente 50% dos doentes do estudo de Fase 3. As reacções no local de injeção notificadas apresentaram, em geral, uma gravidade ligeira a moderada. Nenhum dos doentes abandonou o estudo devido a reacções no local de injeção.

As reacções adversas medicamentosas (RAM) causadas por Rilonacept Regeneron notificadas no programa de Fase 2/3 num total de 109 doentes, alguns dos quais tratados durante um período superior a 2 anos, estão indicadas a seguir utilizando as seguintes categorias de frequência: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ).

**Devido à população com um pequeno número de doentes, uma RAM notificada em 2 ou mais doentes é classificada como “frequente”.**

**Tabela 2: Reacções adversas com Rilonacept Regeneron em doentes com CAPS**

Classe de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Reacção adversa	Frequência
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Reacções no local de injeção, incluindo eritema, equimose, prurido, tumefacção, inflamação, dor, dermatite, edema, vesículas resultantes de urticária.	muito frequentes
	Fadiga	frequentes
Infecções e infestações	Infecção das vias respiratórias superiores; sinusite	muito frequentes
	Bronquite; gastroenterite; infecções virais; infecções cutâneas, oculares e do ouvido; pneumonia	frequentes
	Meningite bacteriana	pouco frequentes
Exames complementares de diagnóstico	Aumento da contagem de eosinófilos	frequentes
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias	muito frequentes
	Tonturas	frequentes
Vasculopatias	Hipertensão, rubores	frequentes
Afecções do ouvido e do labirinto	Vertigens	frequentes
Afecções oculares	Irite	pouco frequentes
Perturbações do foro psiquiátrico	Ansiedade, insónia	frequentes
Doenças do sistema imunitário	Hipersensibilidade	frequentes

### Infecções e infestações

Durante a Parte A do estudo de referência (ver secção 5.1), a incidência de doentes que comunicaram infecções e que foram consideradas pelo investigador como relacionadas com o tratamento foi maior com Rilonacept Regeneron (9%) do que com placebo (0%). Na Parte B, interrupção aleatorizada, a incidência de infecções foi semelhante nos doentes com Rilonacept Regeneron (0%) e nos doentes com placebo (4%). A Parte A do ensaio foi iniciada nos meses de inverno, enquanto a Parte B foi realizada predominantemente nos meses de verão.

Em estudos controlados com placebo em diferentes populações de doentes que envolveram 336 doentes tratados com rilonacept e 165 doentes tratados com placebo, a incidência de infecções foi de 6,8% e de 3% (0,44 por doentes-anos de exposição e 0,19 por doentes-anos de exposição), respectivamente para rilonacept e placebo.

### Infecções graves

Um doente, num estudo aberto de CAPS, morreu após desenvolver sinusite e meningite bacteriana (*Streptococcus pneumoniae*).

Num estudo em doentes com a doença de Still do adulto, um doente desenvolveu uma infecção no cotovelo com *Mycobacterium intracellulare* após uma injeção intra-articular de glucocorticóides e subsequente exposição local a uma fonte suspeita de micobactérias. Num estudo em doentes com polimialgia reumática, um doente desenvolveu bronquite e sinusite que resultaram em hospitalização.

### Doenças do sangue e do sistema linfático

Durante a parte inicial do ensaio de referência controlada com placebo, os valores médios da hemoglobina aumentaram e os dos neutrófilos e plaquetas diminuíram nos doentes tratados com Rilonacept Regeneron. Estas alterações não foram consideradas clinicamente significativas e foram possivelmente devidas a uma diminuição do estado inflamatório crónico presente na CAPS com uma diminuição associada da resposta de fase aguda.

### Perturbações gerais e alterações no local de administração

Em doentes com CAPS, o acontecimento adverso notificado de forma consistente e com mais frequência associado ao tratamento foi a reacção no local de injeção (RLI). As reacções no local de injeção incluíram eritema, tumefacção, prurido e equimose. A maior parte das reacções no local de injeção duraram um a dois dias. Em estudos de doentes com CAPS, nenhuma das reacções no local de injeção foi avaliada como grave e nenhum doente interrompeu a sua participação no estudo devido a uma reacção no local de injeção.

### Imunogenicidade

Em estudos clínicos, detectaram-se anticorpos dirigidos contra os domínios dos receptores de rilonacept, utilizando um ensaio ELISA em doentes com CAPS após tratamento com Rilonacept Regeneron. Dezanove dos 55 doentes (35%) aos quais se administrou Rilonacept Regeneron durante pelo menos 6 semanas, tiveram resultados positivos nos testes de detecção de anticorpos de ligação emergentes do tratamento em, pelo menos, uma ocasião. Destes 19 doentes, 7 tiveram resultados positivos na última avaliação (Semana 18 ou 24 do período de prolongamento aberto) e 5 doentes tiveram resultados positivos nos testes de anticorpos neutralizantes em, pelo menos, uma ocasião. Não se verificou qualquer correlação entre a actividade de anticorpos e a eficácia ou segurança clínicas.

Os dados reflectem a percentagem de doentes cujos resultados foram positivos para anticorpos contra o rilonacept em ensaios específicos e dependem muito da sensibilidade e especificidade dos ensaios. A incidência observada de positividade de anticorpos num ensaio pode ser influenciada por vários factores incluindo a sensibilidade e a especificidade do ensaio, manuseamento das amostras, medicamentos concomitantes e doença subjacente. Por estes motivos, a comparação da incidência de anticorpos contra o rilonacept com a incidência de anticorpos contra outros medicamentos pode induzir em erro.

### Alterações dos parâmetros lipídicos

Os níveis de colesterol e dos lípidos podem estar diminuídos em doentes com inflamação crónica. Doentes com CAPS tratados com Riloncept Regeneron apresentaram aumentos médios do colesterol total, colesterol-HDL, colesterol-LDL e dos triglicéridos de 19 mg/dl, 2 mg/dl, 10 mg/dl e 57 mg/dl respectivamente após 6 semanas de terapêutica sem ocultação, em relação aos valores iniciais. Os médicos devem monitorizar os perfis dos lípidos dos seus doentes (por exemplo, após 2-3 meses) e considerar a administração de terapêuticas hipolipemiantes, se necessário, com base nos factores de risco cardiovascular e normas orientadoras actuais.

## **4.9 Sobredosagem**

Não foram descritos casos de sobredosagem. Não foi determinada a quantidade máxima do medicamento que pode ser administrada com segurança.

A administração intravenosa de Riloncept Regeneron em doses até 2.000 mg por mês noutra população de doentes durante um máximo de seis meses foi geralmente bem tolerada. Um doente num estudo de osteoartrite desenvolveu neutropenia transitória (contagem absoluta de neutrófilos  $< 1 \times 10^9/l$ ) após receber uma dose muito elevada (2.000 mg). Em estudos clínicos administraram-se por via subcutânea doses semanais máximas até 320 mg durante um período de cerca de 2 anos ou mais num pequeno número de doentes com CAPS e até 6 meses em doentes com artrite reumatóide sem evidência de toxicidades limitantes da dose.

No caso de sobredosagem, recomenda-se que o doente seja monitorizado para detecção de quaisquer sinais ou sintomas de reacções adversas e que seja instituído imediatamente o tratamento sintomático.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Inibidores da interleucina, código ATC: L04AC04.

Este medicamento foi sujeito a uma “Autorização de Introdução no Mercado em Circunstâncias Excepcionais”. Isto significa que não foi possível obter informação completa sobre este medicamento devido à raridade da doença. A Agência Europeia de Medicamentos (EMA) irá rever anualmente qualquer nova informação que possa vir a ser disponibilizada sobre o medicamento e este RCM será actualizado se necessário

### Mecanismo de acção

O riloncept é uma proteína dimérica de fusão constituída por domínios de ligação a ligandos das porções extracelulares do receptor tipo I humano da interleucina-1 (IL-1RI) e da proteína acessória do receptor da IL-1 (IL-1RAcP) que se liga em linha à porção Fc da IgG1 humana. O riloncept liga-se e bloqueia a actividade da citocina IL-1 e liga-se à IL-1 $\beta$  e à IL-1 $\alpha$ , que são as citocinas pró-inflamatórias primárias implicadas em muitas doenças inflamatórias. O riloncept também se liga ao antagonista endógeno dos receptores da IL-1 (IL-1ra) mas com uma afinidade mais fraca do que a afinidade para as IL-1 $\beta$  ou IL-1 $\alpha$ .

### Efeitos farmacodinâmicos

Em estudos clínicos, os doentes com CAPS que têm uma sobreprodução não controlada de IL-1 $\beta$  apresentam uma resposta rápida à terapêutica com riloncept, isto é, os parâmetros laboratoriais como os níveis da proteína C reactiva (PCR) e da amiloide sérica (SAA), leucocitose e contagem elevada de plaquetas normalizaram rapidamente.

### Eficácia e segurança clínicas

A segurança e a eficácia de riloncept para o tratamento de CAPS, incluindo doentes com FCAS, também conhecida por síndrome familiar de urticária induzida pelo frio (FCUS), e com MWS, foram demonstradas num estudo aleatório, com dupla ocultação, controlado com placebo, constituído por



duas partes (A e B) conduzidas sequencialmente nos mesmos doentes. A parte de eficácia do estudo incluiu 47 doentes, 44 dos quais tinha um diagnóstico de FCAS e 3 um diagnóstico de MWS. Durante a parte de prolongamento aberto foram incluídos mais 12 doentes, nos quais foram coligidos dados de eficácia, 8 adultos com um diagnóstico de FCAS e 4 adolescentes (13-16 anos), 3 com FCAS e 1 com sintomas e sinais de FCAS e de MWS. Foram subsequentemente incluídos no prolongamento aberto mais quatro adolescentes (12-17 anos), todos com o diagnóstico de FCAS, nos quais não foram coligidas avaliações da eficácia. A eficácia só foi avaliada em doentes com uma mutação confirmada do gene NLRP3/CIAS1.

A Parte A consistiu num período aleatório, com dupla ocultação, controlado com placebo, com a duração de 6 semanas para avaliar rilonacept numa dose de 160 mg por semana, após uma dose inicial de 320 mg. Imediatamente após a Parte A, os doentes foram incluídos na Parte B que consistiu num período com ocultação para o doente de 9 semanas durante o qual os doentes receberam 160 mg de rilonacept por semana, seguido de um período aleatorizado sem medicamento, com dupla ocultação, com a duração de 9 semanas, no qual os doentes foram atribuídos aleatoriamente a permanecerem em rilonacept na dose de 160 mg por semana, ou a receber placebo. Depois, foi dada aos doentes a opção de serem incluídos numa fase de prolongamento do tratamento sem ocultação de 24 semanas, durante a qual foram tratados com 160 mg de rilonacept por semana.

Utilizando um questionário de registo diário, os doentes classificaram os cinco sinais e sintomas de CAPS a seguir indicados: dor articular, exantema cutâneo, sensação de febre/arrepios, vermelhidão/dor ocular e fadiga, cada um numa escala de 0 (ausente, nenhuma gravidade) a 10 (muito grave). O estudo avaliou a pontuação média de sintomas utilizando a alteração desde o início até ao fim do tratamento.

As alterações das pontuações médias dos sintomas durante o período aleatorizado com grupos paralelos (Parte A) e o período aleatorizado sem medicamento (Parte B) do estudo estão indicadas na Tabela 3. Os doentes tratados com rilonacept apresentaram uma diminuição de 84% da pontuação média de sintomas na Parte A em comparação com uma diminuição de 13% nos doentes tratados com placebo ( $p < 0,0001$ ). Na Parte B, as pontuações médias de sintomas aumentaram mais nos doentes que passaram para o placebo do que nos doentes que permaneceram em rilonacept.

A melhoria das pontuações de sintomas essenciais foi observada, na maioria dos doentes, um dia depois do início da terapêutica com rilonacept. Os doentes tratados com rilonacept apresentaram um maior grau de melhoria em cada um dos cinco componentes do critério de avaliação composto do que os doentes tratados com placebo.

O número médio de dias de "exacerbação" sintomática (definido como um dia no qual a pontuação média de sintomas citada no diário do doente foi superior a 3) durante o período inicial pré-tratamento de 21 dias e o período de critérios de avaliação em tratamento, na Parte A, diminuiu de 8,6 no início para 0,1 no período de critérios de avaliação no grupo tratado com rilonacept em comparação com uma alteração de 6,2 para 5,0 no grupo do placebo ( $p < 0,0001$  vs. placebo).

Uma proporção significativamente mais elevada de doentes no grupo de rilonacept em comparação com os do grupo de placebo apresentou uma melhoria da pontuação composta em relação à inicial pelo menos de 30% (96% vs. 29% dos doentes), pelo menos de 50% (87% vs. 8%) e pelo menos de 75% (70% vs. 0%) ( $p < 0,0001$ ).

Na Parte A e na Parte B, a avaliação global pelo médico e pelo doente da actividade do doente e avaliação dos doentes do grau de limitação das suas actividades diárias devido à sua doença apresentaram uma melhoria significativa nos doentes tratados com rilonacept em comparação com os doentes em placebo.

Os níveis médios da proteína C reactiva (PCR) diminuíram significativamente em relação aos níveis iniciais nos doentes tratados com rilonacept, embora não se tenha observado qualquer alteração nos doentes tratados com placebo. O rilonacept também produziu uma diminuição significativa de

amilóide A sérico (SAA) em relação aos valores iniciais para níveis dentro do intervalo de valores normais.

Durante o prolongamento aberto, as diminuições das pontuações médias dos sintomas, da PCR sérica e dos níveis séricos de SAA mantiveram-se durante um ano.

**Tabela 3: Pontuações médias dos sintomas em adultos (idade igual ou superior a 18 anos)**

Parte A	Placebo (n=24)	Rilonacept (n=23)	Parte B	Placebo (n=23)	Rilonacept (n=22)
Período inicial pré-tratamento (Semanas -3 a 0)	2,4	3,1	Período inicial com o tratamento activo rilonacept (Semanas 13 a 15)	0,2	0,3
Período de avaliação de critérios (Semanas 4 a 6)	2,1	0,5	Período de avaliação de critérios (Semanas 22 a 24)	1,2	0,4
Alteração média desde o início até ao período de avaliação de critérios	-0,3	-2,6*	Alteração média desde o início até ao período de avaliação de critérios	0,9	0,1**
valor p da comparação entre grupos da alteração desde o Início	NS	p<0,0001	valor p da comparação entre grupos da alteração desde o Início	p<0,0001	NS

\*p< 0,0001, comparação de rilonacept vs. placebo

\*\*p< 0,001, comparação de rilonacept vs. placebo,

NS = não significativo

Obteve-se uma avaliação da eficácia respeitante ao grupo etário e ao diagnóstico através da comparação das PSE (pontuações dos sintomas essenciais) no fim do prolongamento aberto de 24 semanas com as pontuações dos sintomas essenciais no início utilizando a mediana das pontuações médias diárias em relação ao tempo. Os resultados dos adultos que entraram no estudo na Parte A são apresentados separadamente dos resultados dos adultos que entraram directamente no prolongamento aberto; os resultados dos quatro adolescentes que entraram directamente no prolongamento aberto são apresentados individualmente.

**Tabela 4: As pontuações dos sintomas essenciais em função da idade e diagnóstico após o prolongamento aberto de 24 semanas.**

Grupo	Grupo etário (intervalo)	Diagnóstico	PSE médias iniciais	PSE médias na semana 24	Redução em relação ao início
Adultos que entraram na 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 entraram no prolongamento aberto	18 - <65 (18; 56)	FCAS n=8	2,3	0,2	93,0%
Adolescentes que entraram no prolongamento aberto	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 Propriedades farmacocinéticas

Estimou-se que a biodisponibilidade de riloncept após uma injeção subcutânea é aproximadamente de 50%.

Os níveis mínimos médios de riloncept foram aproximadamente de 24 µg/ml no estado estacionário após doses subcutâneas semanais de 160 mg durante um período até 48 semanas em doentes com CAPS. O estado estacionário parece ser atingido ao fim de 6 semanas.

Tabela 5: Propriedades farmacocinéticas de riloncept no estado estacionário<sup>1</sup>.

Parâmetro	Valor <sup>2</sup>
C <sub>max</sub> (mg/l)	31,5
AUC (dia mg/l)	198
CL /F (l/dia)	0,808
T <sub>1/2</sub> terminal (dia)	7,72

<sup>1</sup> Baseado em modelos farmacocinéticos populacionais

<sup>2</sup> São apresentados valores derivados.

### Populações especiais

Não existem dados farmacocinéticos em doentes com disfunção hepática. Como com outras proteínas de grandes dimensões, prevê-se que a eliminação de riloncept seja efectuada por catabolismo proteolítico e depuração mediada pelo alvo. Em consequência, não é de prever que uma função hepática insuficiente afecte a farmacocinética do riloncept de maneira clinicamente significativa.

Os resultados de um estudo de dose única em doentes com doença renal de fase terminal (DRFT) indicam que a taxa de eliminação do riloncept não diminuiu. Considera-se, portanto, que a eliminação renal de riloncept é uma via de depuração de menor importância. Não são necessários ajustes posológicos em doentes com disfunção renal.

Não foram realizados estudos para avaliar o efeito da idade, do sexo ou do peso corporal na exposição ao riloncept. Com base em dados limitados obtidos no estudo clínico, as concentrações mínimas no estado estacionário foram semelhantes em doentes do sexo masculino e do sexo feminino. A idade (26-78 anos) e o peso corporal (50-120 kg) não pareceram ter um efeito significativo nas concentrações mínimas de riloncept. O efeito da raça não pode ser avaliado porque nos estudos clínicos sobre CAPS só participaram doentes caucasianos, o que reflecte a epidemiologia da doença.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança e de toxicidade de dose repetida.

Realizaram-se estudos em animais para avaliar a toxicidade reprodutiva. Em ratinhos, um análogo murino do riloncept não teve qualquer efeito na fertilidade. Um estudo do desenvolvimento embriofetal foi realizado com riloncept em macacos em doses até aproximadamente 4 vezes a dose humana. Observaram-se diminuições dos níveis de estradiol  $\beta$  nos grupos tratados, embora se desconheça a significância deste dado. Num estudo de toxicologia reprodutiva pré-natal e pós-natal, no qual se administrou por via subcutânea a ratinhos um análogo murino do riloncept em doses de 20 mg/kg, 100 mg/kg ou 200 mg/kg três vezes por semana (a dose mais elevada é aproximadamente 6 vezes superior à dose de manutenção de 160 mg, baseada na área de superfície corporal), não se observaram efeitos relacionados com o tratamento.

Não se realizaram estudos de genotoxicidade ou estudos a longo prazo em animais para avaliar o potencial mutagénico ou carcinogénico de riloncept.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### Pó

Glicina  
Cloridrato de arginina  
Histidina  
Cloridrato de histidina mono-hidratado  
Polietilenoglicol 3350  
Sacarose

#### Solvente

Água para preparações injectáveis

### **6.2 Incompatibilidades**

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

### **6.3 Prazo de validade**

#### Frasco para injectáveis

2 anos.

#### Solução diluída

Do ponto de vista de segurança microbiológica, o medicamento deve ser utilizado o mais cedo possível no período de 3 horas após a reconstituição, porque não contém conservantes. Se não for imediatamente utilizado, os períodos e as condições de conservação em uso antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e não devem ser superiores a 24 horas entre 2°C e 8°C.

#### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar no frigorífico. Não congelar.

Manter os frascos para injectáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Condições de conservação após a reconstituição do medicamento, ver secção 6.3.

#### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

##### Frasco para injectáveis contendo pó

Frasco para injectáveis de vidro Tipo I transparente de 20 ml com tampa de borracha e cápsula de destacar de alumínio lacada contendo 220 g de riloncept.

##### Frasco para injectáveis contendo solvente

Frascos para injectáveis depolietileno de baixa densidade contendo 5 ml de água para preparações injectáveis

Cada embalagem contém:

4 frascos para injectáveis com pó para solução injectável

4 frascos para injectáveis com solvente

8 seringas descartáveis de 3 ml

8 agulhas descartáveis de calibre 27 e 13 mm

#### **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

##### Instruções de reconstituição

Utilizando uma técnica asséptica, Riloncept Regeneron pó deve ser reconstituído com 2,3 ml de solvente (água para preparações injectáveis) antes da administração.

Os 2,3 ml de solvente devem ser extraídos do frasco para injectáveis directamente ligado a uma seringa de 3 ml e depois devem ser injectados no frasco para injectáveis contendo pó para reconstituição, utilizando a agulha de calibre 27 com 13 mm (para obter um volume de reconstituição final de 2,75 ml). A agulha e a seringa utilizadas na reconstituição com o solvente devem então ser eliminadas e não devem ser utilizadas para as injeções subcutâneas. Após adição do solvente, o conteúdo do frasco para injectáveis deve ser reconstituído agitando o frasco para injectáveis durante aproximadamente um minuto, deixando depois assentar durante um minuto. A solução resultante de 80 mg/ml é suficiente para permitir a extracção de um volume até 2 ml para administração subcutânea.

A solução reconstituída é viscosa, límpida e incolor a amarelo pálido. Antes da injeção, a solução reconstituída deve ser inspeccionada cuidadosamente para detecção de sinais de descoloração ou de partículas. O medicamento não deve ser utilizado caso exista alteração da cor ou presença de partículas na solução.

##### Instruções de administração

Utilizando uma técnica asséptica, o volume da dose recomendado, até 2 ml (160 mg) da solução, deve ser extraído com nova agulha de calibre 27 x 13 mm ligada a nova seringa de 3 ml para injeção subcutânea.

Deve efectuar-se a rotação dos locais para a injeção subcutânea, tais como abdómen, coxa ou braço. As injeções nunca devem ser administradas em locais que apresentem equimose, vermelhidão, dor ou endurecimento.

A primeira administração de Riloncept Regeneron por um doente ou um prestador de cuidados deve ser efectuada sob a orientação de um profissional de saúde com a formação apropriada. Para auto-administrações subsequentes pelos doentes, devem ser dadas instruções apropriadas sobre a técnica de injeção e verificada a capacidade de utilizar a técnica.

## Eliminação

Cada frasco para injectáveis deve ser utilizado apenas para uma dose única. O frasco para injectáveis deve ser eliminado após extracção da solução.

Os doentes ou os seus prestadores de cuidados devem ser informados sobre o procedimento apropriado de eliminação dos frascos para injectáveis, agulhas e seringas.

Os medicamentos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/09/582/001

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 23 de Outubro de 2009  
Data da última renovação:

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

**ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Medicamento já aprovado autorizado

**A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do fabricante da substância activa de origem biológica

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

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

**B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica especial e restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

• **Libertação oficial do lote**

Nos termos do artigo 114.º da Diretiva 2001/83/EC, a libertação oficial do lote será feita por um laboratório estatal ou um laboratório designado para esse efeito.

**C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

O Titular de Autorização de Introdução no Mercado deve assegurar que, antes do lançamento, todos os médicos que poderão prescrever/utilizar Riloncept Regeneron recebem um grupo informativo destinado ao médico contendo o seguinte:

- Resumo das Características do Medicamento
- Informação destinada ao médico
- Cartão de Alerta do Doente

A informação destinada ao médico deve incluir as seguintes mensagens-chave:

- Risco de infecções graves, incluindo infecções bacterianas, virais e fúngicas em doentes tratados com Riloncept Regeneron;
- Risco de reacções agudas relacionadas com a injeção;
- Necessidade de instruir os doentes sobre as técnicas correctas de auto-administração sempre que o doente desejar e tiver capacidade de o fazer, e orientação dos profissionais de saúde sobre como notificar erros de administração;
- Risco identificado ou potencial de imunogenicidade que possa conduzir a sintomas imuno-mediados;
- Necessidade dos profissionais de saúde realizarem uma avaliação clínica anual dos doentes no que respeita a um potencial risco acrescido de desenvolvimento de neoplasias malignas;



- Necessidade de determinar as contagens de neutrófilos antes do início do tratamento, após 1 a 2 meses e depois em intervalos regulares enquanto estiverem a ser medicados com Riloncept Regeneron, dado que o tratamento com Riloncept Regeneron não deve ser iniciado em doentes com neutropenia;
- Necessidade de monitorizar os doentes para detecção de alterações dos perfis lipídicos;
- Segurança desconhecida de Riloncept Regeneron em mulheres grávidas e em fase de aleitamento e, conseqüentemente, necessidade dos médicos discutirem o seu risco com as doentes se estas engravidarem ou planearem engravidar;
- Controlo correcto do doente no que respeita a interacções com vacinações;
- Possibilidade de incluir doentes no estudo de registo para facilitar a recolha de dados de eficácia e de segurança a longo prazo;
- Função e utilização do cartão de alerta do doente.

#### Sistema de farmacovigilância

O Titular da AIM tem de assegurar que o sistema de farmacovigilância apresentado no Módulo 1.8.1. da Autorização de Introdução no Mercado está implementado e em funcionamento antes e enquanto o medicamento estiver no mercado.

#### Plano de Gestão do Risco (PGR)

O Titular da AIM deve efectuar as actividades de farmacovigilância detalhadas no Plano de Farmacovigilância de acordo com o PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer actualizações subsequentes do PGR adoptadas pelo Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP).

De acordo com a Norma Orientadora do CHMP sobre Sistemas de Gestão do Risco para medicamentos de uso humano, a actualização do PGR deve ser apresentada ao mesmo tempo que o próximo Relatório Periódico de Segurança (RPS).

Além disso, deve ser submetido um PGR actualizado:

- Quando for recebida nova informação que possa ter impacto nas actuais Especificações de Segurança, no Plano de Farmacovigilância ou nas actividades de minimização do risco
- No período de 60 dias após ter sido atingido um objectivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco)
- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos.

#### RPS

O ciclo do RPS do medicamento deverá seguir um ciclo semestral até decisão contrária, por parte do CHMP.

- **CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

Não aplicável.

- **OBRIGAÇÃO DE REALIZAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO**

O Titular da AIM deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
O Titular da AIM deverá submeter um Plano de Gestão do Risco (PGR) actualizado que descreva adequadamente a actividade de farmacovigilância adicional da realização de um estudo de toxicidade durante o desenvolvimento embriofetal em macacos <i>Cynomolgus</i> para investigar mais a fundo o potencial risco de defeitos fetais.	No prazo de um mês após as notificações da decisão da Comissão

- **OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO EM CIRCUNSTÂNCIAS EXCEPCIONAIS**

Sendo esta uma aprovação em circunstâncias excepcionais e de acordo com o Artigo 14(8) do Regulamento (CE) N.º 726/2004, o Titular da AIM deverá realizar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

<b>Descrição</b>	<b>Data prevista</b>
Solicita-se ao Titular da AIM que apresente regularmente os dados de segurança e eficácia do Registo Global, relativos a adultos e crianças. O facto de que foi incluído um número limitado de doentes pediátricos nos estudos clínicos, associado à falta de dados sobre o efeito a longo prazo da supressão da IL-1 $\beta$ , é uma preocupação tendo em consideração a natureza órfã da doença. Deverá ser mantida a recolha contínua de dados do registo quanto à segurança e à eficácia em crianças; em particular, o risco de infeção e o possível compromisso das reacções imunitárias, tais como a resposta a vacinações e crescimento. Adicionalmente, solicita-se ao Titular da AIM a avaliação dos casos nos quais existe perda de eficácia para determinar se esta é devida a alterações com o decorrer do tempo da farmacocinética/farmacodinâmica ou ao desenvolvimento de anticorpos. O Titular da AIM deverá apresentar actualizações das taxas de recrutamento e de quaisquer resultados intermédios juntamente com os RPS. Os doentes deverão ficar incluídos no Registo até serem satisfeitas as seguintes condições: período de recrutamento de 5 anos e 200 doentes incluídos.	Com RPS
São solicitados os dados farmacocinéticos de exposição no estado estacionário (AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> durante o estado estacionário) especialmente em indivíduos pediátricos. Solicita-se ao Titular da AIM que realize um estudo farmacocinético em crianças.	30 de Setembro de 2012

Medicamento já não autorizado

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

**A. ROTULAGEM**

Medicamento já não autorizado

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Riloncept Regeneron 80 mg/ml pó e solvente para solução injectável  
riloncept

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)**

Cada frasco para injectáveis com pó contém 220 mg de riloncept. Após reconstituição, cada ml de solução contém 80 mg de riloncept.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Também contém: glicina, cloridrato de arginina, histidina, cloridrato de histidina mono-hidratado, polietilenoglicol 3350, sacarose e água para preparações injectáveis.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Pó e solvente para solução injectável.

Contém:

4 frascos para injectáveis com pó contendo 220 mg de riloncept  
4 frascos para injectáveis com 5 ml de solvente  
8 seringas descartáveis de 3 ml  
8 agulhas descartáveis de calibre 27 x 13 mm

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via subcutânea.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico. Não congelar.  
Manter os frascos para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/09/582/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO****RÓTULO DO FRASCO PARA INJECTÁVEIS CONTENDO PÓ****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Riloncept Regeneron 80 mg/ml pó para solução injectável  
riloncept

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)**

Cada frasco para injectáveis contém 220 mg de riloncept. Após reconstituição, cada ml de solução contém 80 mg de riloncept.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Também contém: glicina, cloridrato de arginina, histidina, cloridrato de histidina mono-hidratado, polietilenoglicol 3350, sacarose.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Pó para solução injectável.  
220 mg de riloncept

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via subcutânea.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico. Não congelar.  
Manter o frasco para injectáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/09/582/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

Medicamento já não autorizado



**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO SOLVENTE**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Solvente para Riloncept Regeneron

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. CONTEÚDO EM TERMOS DE PESO, VOLUME OU UNIDADE**

5 ml

**6. OUTRAS**

Água para preparações injectáveis

Medicamento já não autorizado

**B. FOLHETO INFORMATIVO**

Medicamento já não autorizado

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

### Riloncept Regeneron 80 mg/ml pó e solvente para solução injectável riloncept

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é Riloncept Regeneron e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Riloncept Regeneron
3. Como utilizar Riloncept Regeneron
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Riloncept Regeneron
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Riloncept Regeneron e para que é utilizado**

Riloncept Regeneron é indicado para tratar adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos com sintomas graves da síndrome auto-inflamatória familiar induzida pelo frio (FCAS - *Familial Cold Auto-inflammatory Syndrome*) e da Síndrome de Muckle-Wells (MWS).

Riloncept Regeneron pertence a um grupo de medicamentos chamados inibidores da interleucina. Riloncept Regeneron bloqueia a actividade de substâncias incluindo a interleucina-1 beta (IL-1 beta). Em doentes com CAPS, o organismo produz quantidades excessivas de IL-1 beta, o que pode causar sintomas como febre, dores de cabeça, fadiga (cansaço), erupção cutânea ou dores nas articulações e nos músculos. Através do bloqueio da actividade da IL-1 beta, Riloncept Regeneron produz uma melhoria destes sintomas.

Se tiver quaisquer dúvidas sobre o modo como Riloncept Regeneron actua ou sobre o motivo por que lhe foi receitado este medicamento, fale com o seu médico.

#### **2. O que precisa de saber antes de utilizar Riloncept Regeneron**

##### **Não utilize Riloncept Regeneron:**

- se tem alergia ao riloncept ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem uma infecção activa, grave.

##### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico antes de utilizar o Riloncept Regeneron.

Deve informar o seu médico se tem:

- uma infecção;

- tuberculose ou se esteve em contacto próximo com alguém que teve tuberculose;
- antecedentes de infeções que continuam a reaparecer;
- uma consulta marcada para ser vacinado;

### **Crianças e adolescentes**

Rilonacept Regeneron não é recomendado em crianças com idade inferior a 12 anos.

### **Outros medicamentos e Rilonacept Regeneron**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente ou se vier a utilizar outros medicamentos.

Informe especialmente o seu médico se estiver a utilizar qualquer um dos seguintes medicamentos:

- Outros medicamentos que bloqueiam a interleucina 1, como anacinra ou canacinumab.
- Medicamentos designados como Inibidores do Factor de Necrose Tumoral (FNT) (como o etanercept, o adalimumab ou o infliximab) predominantemente utilizados em doenças reumatóides e auto-imunes.
- Quaisquer outros medicamentos para doenças crónicas, visto que Rilonacept Regeneron pode afectar o modo como o fígado processa alguns medicamentos, como por exemplo a varfarina (um anticoagulante). O seu médico pode necessitar de efectuar algumas análises e ajustar a dose destes medicamentos.

### **Gravidez e amamentação**

Rilonacept Regeneron não foi estudado em mulheres grávidas e não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que seja claramente necessário. Não deve engravidar e deve utilizar uma contraceção adequada enquanto estiver a utilizar Rilonacept Regeneron e, no mínimo, durante seis semanas após a última dose. Se estiver grávida, se pensa que pode estar grávida ou se está a planear ter filhos, aconselhe-se com o seu médico, antes de tomar este medicamento.

A segurança de Rilonacept Regeneron em mulheres que estão a amamentar não é conhecida. Se estiver a amamentar deverá falar com o seu médico antes de utilizar Rilonacept Regeneron.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Alguns sintomas associados às CAPS ou ao tratamento com Rilonacept Regeneron, como por exemplo uma sensação de andar à roda (conhecida por vertigens), pode afectar a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas. No caso de ter uma sensação de andar à roda, não conduza nem utilize ferramentas ou máquinas até se sentir novamente bem.

Consulte o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

## **3. Como utilizar Rilonacept Regeneron**

Utilizar este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Rilonacept Regeneron é apenas para utilização por via subcutânea. Significa que é injectado através de uma agulha curta no tecido adiposo imediatamente por baixo da pele.

### **Quantidade de Rilonacept Regeneron a utilizar**

### **Adultos (incluindo os idosos)**

- A dose inicial é de 2 injeções de 2 mililitros (ml) de solução cada, administradas no mesmo dia em 2 zonas diferentes do corpo.
- Após a dose inicial, a dose recomendada é uma injeção de 2 ml, uma vez por semana.

### **Adolescentes (idade entre 12 e 17 anos)**

A dose dependerá do peso corporal do doente e será diferente para cada doente. O médico indicará a quantidade de medicamento a injectar.

- A dose inicial é de 4,4 miligramas por quilograma de peso corporal, até 320 miligramas (mg), administrada por uma ou duas injeções.
- Após a dose inicial, a dose recomendada é de 2,2 miligramas por quilograma, até 160 mg, uma vez por semana no mesmo dia da semana.

Em ambos os casos o seu médico calculará o volume correspondente a injectar. A dose de Rilonacept Regeneron pode necessitar de ser ajustada à medida que a criança cresce. Fale com o seu médico antes de fazer quaisquer ajustes da dose.

### **Como injectar Rilonacept Regeneron**

Rilonacept Regeneron é injectado sob a pele (via subcutânea). A primeira injeção de Rilonacept Regeneron deve ser administrada sob a supervisão de um profissional de saúde com a formação apropriada. Ser-lhe-á dada a si ou ao seu prestador de cuidados a formação adequada sobre como misturar o pó (dissolver para fazer uma solução), preparar a dose e administrar a injeção.

Leia a secção “INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO DO PÓ RILONACEPT REGENERON PARA SOLUÇÃO INJECTÁVEL” no final deste folheto. Se tiver qualquer questão, entre em contacto com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.

### **Se utilizar mais Rilonacept Regeneron do que deveria**

Se injectar mais Rilonacept Regeneron do que a dose recomendada, contacte imediatamente o seu médico.

### **Caso se tenha esquecido de utilizar Rilonacept Regeneron**

No caso de se esquecer de utilizar uma dose de Rilonacept Regeneron e de se lembrar ao fim de alguns dias, injecte a dose logo que se lembrar. A dose seguinte deve ser injectada na altura seguinte de acordo com o esquema habitual. Não injecte uma dose a dobrar para compensar a dose que se esqueceu de tomar. Não injecte o Rilonacept Regeneron mais do que uma vez por semana.

## **4. Efeitos secundários possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Deve informar imediatamente o seu médico se ocorrer qualquer um dos seguintes efeitos secundários graves enquanto estiver a utilizar Rilonacept Regeneron:

- **Infecções graves.** Informe imediatamente o seu médico se desenvolver sintomas de uma infecção enquanto estiver a ser tratado com Rilonacept Regeneron, como:
  - febre que dura mais de 3 dias- ou quaisquer outros sintomas possivelmente relacionados com uma infecção, como tosse prolongada, dores de cabeça prolongadas ou vermelhidão, calor ou inchaço localizados da pele.

Deve parar o tratamento com Rilonacept Regeneron se desenvolver uma infecção grave.

- **Reacções alérgicas.** Se desenvolver sinais de uma reacção alérgica (de hipersensibilidade) durante o tratamento com Rilonacept Regeneron (como aperto no peito, pieira, dificuldade em respirar, tonturas

graves ou sensação de vertigem, inchaço dos lábios ou uma erupção na pele durante ou após a injeção), pare de tomar Riloncept Regeneron e informe imediatamente o seu médico.

▪

Efeitos secundários muito frequentes (afectam 1 ou mais utilizadores em cada 10)

- Reacções no local de injeção (como vermelhidão, inchaço, comichão e nódulos negros no local de injeção)
- Infecção das vias respiratórias superiores
- Sinusite
- Dores de cabeça

Efeitos secundários frequentes (afectam 1 a 10 utilizadores em cada 100)

- Infecção viral
- Bronquite
- Infecções da pele, olhos e ouvidos
- Cansaço (fadiga)
- Aumento da tensão arterial
- Pneumonia
- Infecção do estômago/intestinos
- Tonturas
- Rubores (vermelhidão)
- Reacção alérgica
- Ansiedade
- Problemas em dormir (insónia)

Efeitos secundários pouco frequentes (afectam 1 a 10 utilizadores em cada 1.000)

- Meningite
- Inflamação dos olhos (irite)

Também podem ocorrer alterações dos níveis do colesterol sanguíneo ou das contagens de células sanguíneas. Estes serão monitorizados pelo seu médico.

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico.

## **5. Como conservar Riloncept Regeneron**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo do frasco para injeções a seguir a VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico. Não congelar.

Manter os frascos para injeções dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Após a preparação da solução de Riloncept Regeneron, esta deve ser imediatamente utilizada porque não contém um conservante. Se necessário, o medicamento pode ser mantido à temperatura ambiente, mas deve ser utilizado no período de 3 horas após a mistura.

A solução é viscosa, límpida e incolor a amarelo pálido. Antes da injeção, a solução deve ser inspeccionada cuidadosamente para detecção de sinais de descoloração ou de partículas. O medicamento não deve ser utilizado caso exista alteração da cor ou presença de partículas na solução.

Nunca deve eliminar medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não vai utilizar. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de Riloncept Regeneron**

- A substância activa é o riloncept. Cada frasco para injectáveis com pó contém 220 mg de riloncept. Após reconstituição, cada ml de solução contém 80 mg de riloncept.
- Os outros componentes do pó são glicina, cloridrato de arginina, histidina, cloridrato de histidina mono-hidratado, polietilenoglicol 3350 e sacarose. O solvente é água para preparações injectáveis.

### **Qual o aspecto de Riloncept Regeneron e conteúdo da embalagem**

- Riloncept Regeneron é apresentado sob a forma de pó para solução injectável num frasco para injectáveis de vidro. O pó é branco a esbranquiçado.
- Solvente: fornecido num frasco para injectáveis de plástico (polietileno de baixa densidade) transparente de 5 ml contendo 5 ml de água para injectáveis. O solvente é um líquido incolor.

Cada embalagem contém:

4 frascos para injectáveis com pó para solução injectável  
4 frascos para injectáveis com solvente  
8 seringas descartáveis de 3 ml  
8 agulhas descartáveis de calibre 27 com 13 mm

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

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

### **Fabricante**

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

### **Este folheto foi revisto pela última vez em**

Foi concedida a este medicamento uma “Autorização de Introdução no Mercado condicionada”. Isto significa que se aguarda mais informação sobre este medicamento. A Agência Europeia de Medicamentos irá rever, pelo menos uma vez por ano, nova informação sobre este medicamento e este folheto será atualizado se necessário.

### **Outras fontes de informação**

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Este folheto está disponível em todos os idiomas da UE/AEE, no *site* da Agência Europeia de Medicamentos.

Medicamento já não autorizado



## INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO DO PÓ RILONACEPT REGENERON PARA SOLUÇÃO INJECTÁVEL

Consulte também a secção 3: “**Como injectar o Rilonacept Regeneron**”.

Leia todas estas instruções, antes de começar.

### **Acessórios necessários:**

Os seguintes itens estão incluídos em cada embalagem de dose do Rilonacept Regeneron:

- 8 seringas descartáveis, estéreis de 3 ml
- 8 agulhas descartáveis, estéreis (calibre 27 com 13 mm)
- 4 frascos para injectáveis com pó Rilonacept Regeneron
- 4 frascos para injectáveis de água estéril (solvente)

Também terá de obter os seguintes itens que não estão incluídos na embalagem de dose do Rilonacept Regeneron junto do seu farmacêutico:

- Toalhetes com álcool
- Compressas de gaze
- Recipiente à prova de perfuração para eliminação de agulhas, seringas e frascos para injectáveis usados

Peça ao seu farmacêutico estes acessórios.

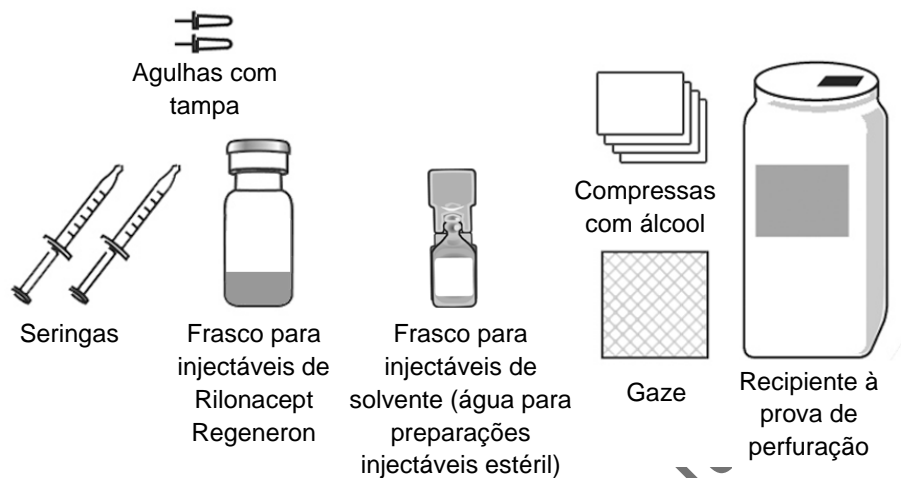
### **Directrizes gerais para a administração de uma injeção de Rilonacept Regeneron:**

- Verifique o prazo de validade (mês e ano) impresso na embalagem exterior e no frasco para injectáveis de Rilonacept Regeneron. Não utilize Rilonacept Regeneron após o prazo de validade impresso no rótulo do frasco para injectáveis e na embalagem exterior após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Não toque nas agulhas ou na tampa de borracha do frasco para injectáveis de Rilonacept Regeneron com as mãos. Se tocar na tampa de borracha, limpe-a com uma nova compressa com álcool.
- Se tocar numa agulha ou a agulha tocar em qualquer superfície, deite fora toda a seringa no recipiente à prova de perfuração e recomece com uma seringa nova.
- Não reutilize as agulhas ou as seringas.
- Para se proteger a si e a outros de possíveis picadas com as agulhas, é muito importante deitar fora todas as seringas com a agulha introduzida, no recipiente à prova de perfuração, imediatamente após a utilização. **Não tente voltar a tapar a agulha.**

### **PASSO 1: Preparação para uma injeção**

1. Lave cuidadosamente as mãos.
2. Coloque os seguintes acessórios numa superfície plana limpa (ver a Figura 1):
  - 2 seringas descartáveis, estéreis de 3 ml:
    - uma é utilizada para adicionar água estéril (solvente) ao pó de Rilonacept Regeneron
    - a outra é utilizada na injeção
  - 2 agulhas descartáveis estéreis (calibre 27 x 13 mm)
    - uma é utilizada para adicionar água estéril (solvente) ao pó de Rilonacept Regeneron
    - a outra é utilizada na injeção
  - 1 frasco para injectáveis de pó de Rilonacept Regeneron

- 1 frasco para injectáveis com água estéril (solvente)
- 3 compressas com álcool
- 1 compressa de gaze
- 1 recipiente à prova de furos para eliminação de agulhas, seringas e frascos para injectáveis usados



**Figura 1**

### **PASSO 2: Preparação do frasco para injectáveis do pó de Riloncept Regeneron**

1. Retire a tampa de plástico do frasco para injectáveis de Riloncept Regeneron.
2. Limpe o topo do frasco para injectáveis de Riloncept Regeneron com uma compressa nova com álcool, passando-a na mesma direcção à volta do topo.
3. Ponha o frasco para injectáveis de lado.

### **PASSO 3: Encher uma seringa com água estéril para injeção (solvente)**

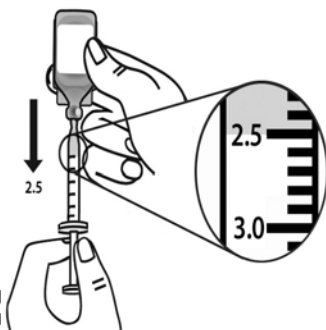
1. Parta e destaque a patilha de plástico do topo do frasco para injectáveis contendo água estéril para preparações injectáveis (solvente).
2. Abra o invólucro que contém uma agulha de calibre 27 separando as patilhas. Coloque a agulha tapada numa superfície limpa. Abra o invólucro que contém uma seringa separando as patilhas.

3. Introduza o topo exposto do frasco para injectáveis contendo água estéril no topo de uma seringa, rodando a seringa para a introduzir no frasco para injectáveis contendo água estéril (ver a Figura 2).



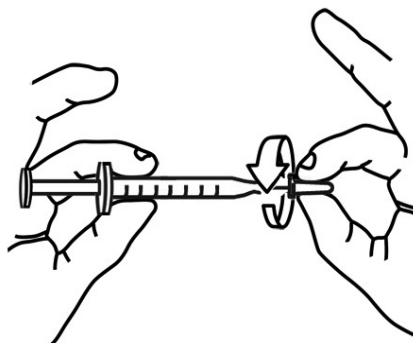
**Figura 2**

4. Segure no frasco para injectáveis com a água estéril (solvente) com uma mão e na seringa com a outra. Vire cuidadosamente o frasco para injectáveis de cima para baixo. Enquanto segura na seringa a nível dos olhos, puxe lentamente o êmbolo da seringa até a linha que indica 2,5 ml, para que a água estéril (solvente) passe do frasco para a seringa (ver a Figura 3).



**Figura 3**

5. Retire o frasco para injectáveis da seringa. Segure no corpo da seringa com uma mão e rode a agulha de calibre 27 para a introduzir na ponta da seringa com a outra mão até ficar bem colocada (ver a Figura 4).



**Figura 4**

6. Vire a seringa de modo a que a agulha fique virada para cima na vertical. Retire a tampa da agulha num movimento recto. Não rode a agulha ou a tampa, à medida que a retira. Bata suavemente na seringa até que as bolhas de ar subam para o topo da seringa (ver a Figura 5).



Figura 5

7. Aponte a seringa e a agulha para cima, na vertical. A água estéril deve estar na linha que indica 2,3 ml (ver a Figura 6). Se houver mais água na seringa, prima o êmbolo para forçar a água em excesso a sair até ser atingida a linha que indica 2,3 ml.

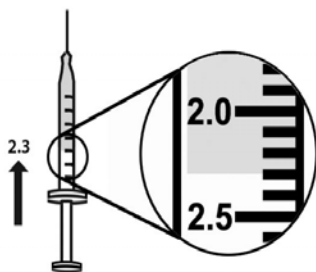
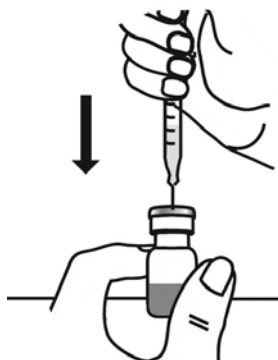


Figura 6

#### **PASSO 4: Dissolução de pó de Riloncept Regeneron com água estéril para injeção (solvente)**

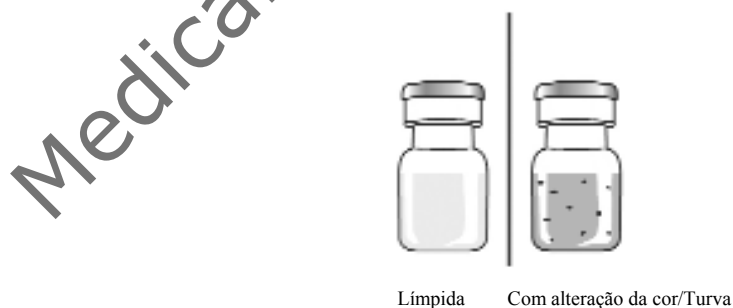
1. Segure no frasco para injectáveis de pó de Riloncept Regeneron com uma mão, sobre uma superfície firme.
2. Com a outra mão, pegue na seringa com água estéril (solvente) e introduza lentamente a agulha na vertical através do centro da tampa de borracha do frasco para injectáveis de pó de Riloncept Regeneron. Prima o êmbolo da seringa completamente para baixo, de forma que a água estéril (solvente) na seringa passe para o frasco (ver a Figura 7).



**Figura 7**

3. Retire a seringa e a agulha da tampa e deite a seringa fixada na agulha e o frasco para injectáveis contendo água estéril (solvente) para o recipiente à prova de perfuração. Não torne a pôr a tampa de protecção na agulha.
4. Segure no frasco para injectáveis contendo a mistura de pó e água estéril (solvente) de lado (não na vertical) com o polegar e um dedo no topo e na base do frasco para injectáveis e agite-o rapidamente de um lado para o outro durante cerca de 1 minuto.
5. Torne a colocar o frasco para injectáveis na mesa e deixe assentar durante cerca de 1 minuto.
6. Verifique se o frasco para injectáveis contém partículas ou aglomerados de pó que não se dissolveu.
7. Se o pó não se tiver dissolvido completamente, agite rapidamente o frasco para injectáveis de um lado para o outro durante mais 30 segundos. Deixe o frasco para injectáveis assentar durante cerca de 1 minuto.
8. Repita o passo 7 até o pó estar completamente dissolvido e a solução transparente.
9. A solução de Riloncept Regeneron dissolvido deve ser um líquido espesso, transparente, incolor a amarelo pálido. Não utilize a solução se observar uma alteração da cor ou turvação ou se a solução contiver partículas pequenas (ver a Figura 8).

NOTA: Contacte a sua farmácia para comunicar todas as situações de Riloncept Regeneron dissolvido com alteração da cor ou partículas.



**Figura 8**

10. É melhor passar para o passo seguinte e injectar o medicamento imediatamente após dissolver o pó de Riloncept Regeneron na água estéril (solvente). Se necessário, o medicamento pode ser mantido à temperatura ambiente (20°C a 25°C), não mais do que 3 horas. Manter Riloncept Regeneron protegido da luz.

### PASSO 5: Preparação da injeção

1. Segure no frasco para injectáveis com a solução sobre uma superfície firme e limpe o topo do frasco para injectáveis com nova compressa com álcool.
2. Abra uma embalagem com uma agulha descartável nova e estéril. Abra uma embalagem com uma seringa descartável nova e estéril. Fixe a agulha firmemente na seringa sem retirar a tampa da agulha.
3. Mantenha a seringa direita ao nível dos olhos. Com a tampa da agulha ainda colocada, puxe o êmbolo da seringa até à marca que corresponde ao volume de solução prescrito pelo médico para a injeção, enchendo a seringa com ar (ver a Figura 9).

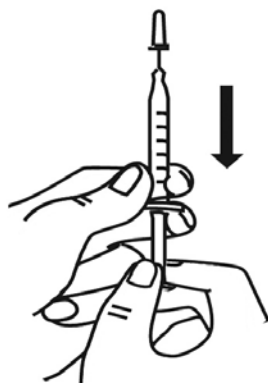


Figura 9

4. Retire a tampa de protecção da agulha e tome cuidado para não tocar na agulha. Segure no frasco para injectáveis sobre uma superfície firme e introduza lentamente a agulha na vertical através da rolha. Prima o êmbolo e injecte todo o ar no frasco para injectáveis (ver a Figura 10).

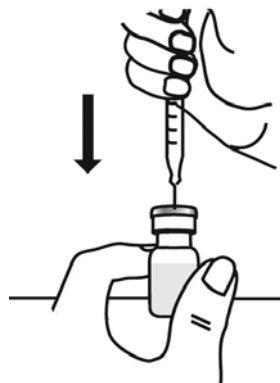
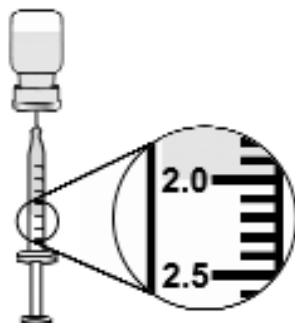


Figura 10

5. Segure no frasco para injectáveis com uma mão e na seringa com a outra e vire cuidadosamente o frasco para injectáveis de cima para baixo de modo a que a agulha fique na vertical, a apontar para cima. Segure no frasco para injectáveis a nível dos olhos.

6. Mantenha a ponta da agulha no líquido e puxe lentamente o êmbolo até à marca da seringa que corresponde à quantidade de medicamento que o seu médico receitou (ver a Figura 11).



**Figura 11**

7. Bata suavemente na seringa até que as bolhas de ar subam para o topo da seringa. Em seguida, prima lenta e suavemente o êmbolo, para que todo o ar seja expulso pela agulha.
8. Verifique para se certificar de que tem na seringa a quantidade de medicamento receitada pelo seu médico.
9. Deite o frasco para injectáveis para o recipiente à prova de perfuração mesmo se restar algum medicamento no frasco para injectáveis. Não utilize nenhum frasco para injectáveis de Riloncept Regeneron mais do que uma vez.
10. Segure com a mão na seringa e agulha pronto a injectar. Não toque na agulha com as mãos nem deixe que entre em contacto com nenhuma superfície. Prossiga com a injeção como descrito abaixo no Passo 6.

#### **PASSO 6: Administração da injeção**

1. Riloncept Regeneron é injectado no tecido que fica directamente por baixo das camadas da pele. Não se destina a ser administrado em músculos, veias ou artérias.

#### **Onde injectar**

Injecte num local diferente em cada injeção para manter a sua pele saudável.

A mudança dos locais de injeção ajuda a prevenir a irritação e permite uma melhor absorção do medicamento. Pergunte ao seu médico tudo o que achar necessário sobre a rotação dos locais de injeção.

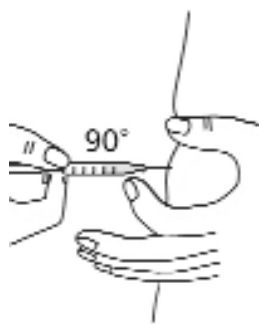
- Não injecte numa pele dolorosa, vermelha ou endurecida. Se uma zona estiver dolorosa ou endurecida, escolha outro local para a injeção até que a sensação dolorosa ou o endurecimento desapareçam.
- Informe o seu médico sobre quaisquer reacções da pele incluindo vermelhidão, inchaço ou endurecimento da pele.
- As zonas onde pode injectar Riloncept Regeneron incluem os lados direito e esquerdo do abdómen e as coxas esquerda e direita. Caso seja outra pessoa a administrar-lhe a injeção, então também se podem utilizar os braços para a injeção (ver a Figura 12):

(Não injecte numa área que fique a uma distância de menos de 5 cm à volta do umbigo)



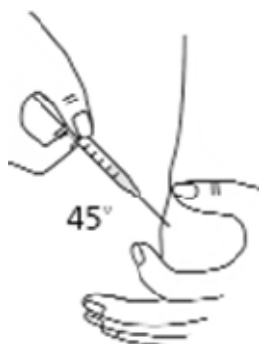
**Figura 12**

2. Escolha a zona onde vai administrar a injeção. Limpe a zona efectuando um movimento circular com uma compressa nova com álcool. Comece no centro do local dirigindo-se para fora. Deixe o álcool secar completamente ao ar. Não volte a tocar nesta área antes da injeção.
3. Segure na seringa com uma mão como se segurasse num lápis.
4. Com a outra mão faça uma prega na pele à volta do local que limpou para a injeção.
5. Efectue um movimento rápido “como o do lançamento de um dardo” para introduzir a agulha a direito na pele (ângulo de  $90^\circ$ ) (ver a Figura 13a). Não prima o êmbolo enquanto introduz a agulha na pele. No caso de crianças pequenas ou de pessoas com pouca gordura sob a pele, pode ter de segurar na seringa e agulha num ângulo de  $45^\circ$  (ver a Figura 13b).



**Figura 13a (adultos)**





**Figura 13b (crianças pequenas, doentes magros)**

6. Depois de a agulha estar completamente introduzida na pele, solte a prega da pele.
7. Com a mão livre segure na seringa próximo da base. Puxe cuidadosamente o êmbolo. Se entrar sangue na seringa, a agulha penetrou num vaso sanguíneo. Retire a agulha e elimine a seringa e a agulha. Comece de novo no “PASSO 1: Preparação para uma injeção”, utilizando novos acessórios.
8. Se não aparecer nenhum sangue, injecte todo o medicamento da seringa num ritmo lento e uniforme, premindo completamente o êmbolo. Pode demorar até 30 segundos a injectar toda a dose.
9. Puxe a agulha retirando-a da pele e exerça pressão sobre o local de injeção durante alguns segundos utilizando uma gaze estéril.
10. Não torne a colocar a tampa na agulha. Deite os frascos para injectáveis, as seringas e as agulhas usados no recipiente à prova de perfuração. Não recicle o recipiente. Não deite fora frascos para injectáveis, agulhas ou seringas no lixo doméstico.
11. Manter o recipiente à prova de perfuração fora do alcance das crianças. Elimine o recipiente à prova de perfuração quando este estiver cheio até dois terços, de acordo com as instruções do seu médico ou farmacêutico.
12. As compressas com álcool usadas podem ser deitadas fora juntamente com o lixo doméstico.

---

A informação que se segue destina-se apenas aos médicos e aos profissionais de saúde e é fornecida como um folheto destacável:

### **Indicação**

Riloncept Regeneron é indicado para o tratamento das síndromes periódicas associadas à criopirina (*Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes - CAPS*) com sintomas graves, incluindo a síndrome auto-inflamatória familiar causada pelo frio (*Familial Cold Autoinflammatory Syndrome - FCAS*) e a síndrome de Muckle-Wells (MWS), em adultos e crianças com idade igual ou superior a 12 anos.

### **Posologia**

#### *Adultos*

O tratamento em adultos deve ser iniciado com uma dose inicial de 320 mg. A administração de doses deve continuar com uma injeção por semana de 160 mg. Riloncept Regeneron não deve ser administrado com uma frequência superior a uma vez por semana.

#### *População pediátrica (12 a 17 anos)*

O tratamento deve ser iniciado com uma dose inicial de 4,4 mg/kg, até um máximo de 320 mg. A administração de doses deve continuar com uma injeção por semana de 2,2 mg/kg, até um máximo de 160 mg (ver Tabela 1). A posologia em crianças deve ser ajustada em função do crescimento da criança. O doente ou o prestador de cuidados deve ser aconselhado a falar com o médico assistente antes de ajustar a dose. A experiência em crianças é limitada. No programa clínico das CAPS, 8 adolescentes com idade entre os 12 e 17 anos foram tratados durante um período máximo de 18 meses.

#### *População pediátrica (até 12 anos)*

Não existem dados disponíveis sobre a utilização de Riloncept Regeneron em crianças com CAPS com idade inferior a 12 anos, portanto não é recomendado neste grupo etário pediátrico.

#### *Idosos (com idade igual ou superior a 65 anos)*

Os dados disponíveis indicam que não são necessárias modificações da posologia com base na idade avançada. Contudo, a experiência clínica em doentes com idade superior a 65 anos é limitada, por isso recomenda-se que sejam tomadas precauções.

#### *Compromisso renal*

Não são necessários ajustes posológicos em doentes com disfunção renal ligeira, moderada ou grave ou na doença renal de fase terminal. Contudo, a experiência clínica nestes doentes é limitada.

#### *Afecção hepática*

Riloncept Regeneron não foi estudado em doentes com disfunção hepática.

#### Modo de administração

Riloncept Regeneron é apenas para utilização por via subcutânea. Não é indicado para via intravenosa ou intramuscular.

A dose inicial em adultos deve ser administrada sob a forma de duas injeções subcutâneas de 2 ml (total de 320 mg de riloncept), dadas no mesmo dia em locais diferentes. As doses subsequentes são administradas sob a forma de uma injeção subcutânea de 2 ml (160 mg de riloncept) uma vez por semana.

Em doentes pediátricos, a dose é administrada sob a forma de uma ou duas (para a dose inicial) injeções subcutâneas com um volume máximo de injeção única de 2 ml.

Por uma questão de comodidade, apresentam-se a seguir na Tabela 1 os volumes correspondentes à dose da injeção semanal em doentes pediátricos.

Tabela 1: Volumes da dose de Riloncept Regeneron (após reconstituição) de acordo com o peso corporal dos doentes pediátricos entre os 12 e 17 anos de idade.

Intervalo de peso (kg)	Volume da dose (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 ou superior	2

### **Precauções especiais de conservação**

Conservar no frigorífico. Não congelar.

Mantiver os frascos para injectáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Se necessário, após a reconstituição, o medicamento pode ser mantido à temperatura ambiente, mas deve ser utilizado no período de 3 horas após a reconstituição.

### **Instruções para a reconstituição e administração**

#### Instruções para a reconstituição

Utilizando uma técnica asséptica, Riloncept Regeneron pó deve ser reconstituído com 2,3 ml de solvente (água para preparações injectáveis) antes da administração.

Os 2,3 ml de solvente devem ser extraídos do frasco para injectáveis directamente ligado a uma seringa de 3 ml e depois devem ser injectados no frasco para injectáveis contendo pó para reconstituição com a agulha de calibre 27 com 13 mm (para obter um volume de reconstituição final de 2,75 ml). A agulha e a seringa utilizadas na reconstituição com o solvente devem então ser eliminadas e não devem ser utilizadas para as injeções subcutâneas. Após adição do solvente, o conteúdo do frasco para injectáveis deve ser reconstituído agitando o frasco para injectáveis durante aproximadamente um minuto, deixando depois assentar durante um minuto. A solução resultante de 80 mg/ml é suficiente para permitir a extracção de um volume até 2 ml para administração subcutânea.

A solução reconstituída é viscosa, límpida e incolor a amarelo pálido. Antes da injeção, a solução reconstituída deve ser inspeccionada cuidadosamente para detecção de sinais de descoloração ou de partículas. O medicamento não deve ser utilizado caso exista alteração da cor ou presença de partículas na solução.

#### Instruções de administração

Utilizando uma técnica asséptica, o volume da dose recomendado, até 2 ml (160 mg) da solução, deve ser extraído com nova agulha calibre 27 x 13 mm ligada a nova seringa de 3 ml para injeção subcutânea.

Deve efectuar-se a rotação dos locais para a injeção subcutânea, tais como abdómen, coxa ou braço. As injeções nunca devem ser administradas em locais que apresentem equimose, vermelhidão, dor ou endurecimento.

A primeira administração de Riloncept Regeneron por um doente ou um prestador de cuidados deve ser efectuada sob a orientação de um profissional de saúde com a formação adequada. Para auto-administrações subsequentes pelos doentes, devem ser dadas instruções apropriadas sobre a técnica de injeção e verificada a capacidade de utilizar a técnica.

#### Eliminação

Cada frasco para injectáveis deve ser utilizado apenas para uma dose única. O frasco para injectáveis deve ser eliminado após extracção da solução.

Os doentes ou os seus prestadores de cuidados devem ser informados sobre o procedimento apropriado de eliminação dos frascos para injectáveis, agulhas e seringas.

Medicamento já não autorizado