

Ravimil on müügiluba lõppenud

I LISA

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Riloncept Regeneron 80 mg/ml süstelahuse pulber ja lahusti.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks pulbrivial sisaldab 220 mg rilonatsepti. Pärast lahustamist sisaldab 1 ml lahust 80 mg rilonatsepti.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahuse pulber ja lahusti.

Pulber on valge või kollakasvalge.
Lahusti on selge ja värvitu lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Riloncept Regeneron on näidustatud raskekujuliste sümptomitega, krüopiriinist põhjustatud perioodiliste sündroomide (CAPS), sealhulgas perekondliku külmast tingitud autoinflammatoorse sündroomi (FCAS) ja Muckle'i-Wellsi sündroomi (MWS) raviks täiskasvanutel ja 12-aastastel või vanematel lastel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi võib alustada üksnes krüopiriinist põhjustatud perioodiliste sündroomidega patsientide diagnoosimises ja ravis kogenud eriarst ning see peab toimuma tema järelevalve all.

Patsiendid võivad pärast piisava väljaõppe saamist õigete süstimisvõtete omandamiseks Riloncept Regeneroni endale ise süstida, kui arst seda sobivaks peab ning koos vajaliku meditsiinilise järelekontrolliga.

Annustamine

Täiskasvanud

Täiskasvanutel tuleb ravi alustada küllastusannusega 320 mg. Annustamist tuleb jätkata 160 mg süstimisega üks kord nädalas. Riloncept Regeneroni ei tohi manustada sagedamini kui üks kord nädalas.

Pediaatriline populatsioon (12–17-aastased)

Ravi tuleb alustada küllastusannusega 4,4 mg/kg, kuni maksimaalse annuseni 320 mg. Annustamist tuleb jätkata üks kord nädalas süstiga 2,2 mg/kg, kuni maksimaalse annuseni 160 mg (vt tabel 1). Laste annuseid tuleb lapse kasvades kohandada. Patsient või hooldaja peab enne annuse kohandamist pidama nõu raviarstiga. Lastel on kasutamise kogemus piiratud. Krüopiriinist põhjustatud perioodiliste sündroomide uuringuprogrammi raames raviti 8 noorukit vanuses 12–17 aastat kuni 18 kuud.

Pediaatriline populatsioon (kuni 12-aastased)

Riloncept Regeneroni kasutamise kohta alla 12 aasta vanustel krüopiriinist põhjustatud perioodiliste sündroomidega lastel andmed puuduvad, seetõttu seda ei soovitata kasutada selles pediaatrilises vanuserühmas.

Eakad (65-aastased ja vanemad)

Kättesaadavate andmete kohaselt ei ole vananedes annuse kohandamine vajalik. Kliinilised kogemused üle 65 aasta vanuste patsientidega on siiski piiratud, mistõttu on soovitatav olla nende ravimisel ettevaatlik (vt lõik 5.1).

Neerufunktsiooni kahjustus

Kerge, mõõduka või raske neerukahjustusega või lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Kliinilised kogemused nende patsientidega on siiski piiratud.

Maksafunktsiooni kahjustus

Rilonacept Regeneroni kasutamist maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole uuritud.

Manustamisviis

Rilonacept Regeron on ette nähtud ainult subkutaanseks kasutamiseks. Ravim ei ole mõeldud intravenoosseks ega intramuskulaarseks kasutamiseks.

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise juhised vt lõik 6.6.

Täiskasvanute küllastusannus tuleb manustada kahe 2 ml subkutaanse süstina (kokku 320 mg rilonatsepti), mis manustatakse samal päeval erinevatesse kohtadesse. Järgmised annused manustatakse 2 ml (160 mg rilonatsepti) subkutaanse süstina üks kord nädalas.

Pediaatrilistele patsientidele manustatakse annus ühe või kahe (küllastusannusena) subkutaanse süstina, ühe süsti maksimaalne kogus on 2 ml.

Allpool tabelis 1 on selguse mõttes esitatud pediaatriliste patsientide igapäevasele süstile vastavad annusekogused.

Tabel 1: Rilonacept Regeneroni annuse kogus (pärast lahjendamist) pediaatriliste patsientide kehakaalu kohta vanuses 12–17 aastat.

Kehakaalu vahemik (kg)	Annuse kogus (ml)
23,6 kuni 27,2	0,7
27,3 kuni 30,8	0,8
30,9 kuni 34,4	0,9
34,5 kuni 38,1	1
38,2 kuni 41,7	1,1
41,8 kuni 45,4	1,2
45,5 kuni 49,0	1,3
49,1 kuni 52,6	1,4
52,7 kuni 56,3	1,5
56,4 kuni 59,9	1,6
60,0 kuni 63,5	1,7
63,6 kuni 67,2	1,8
67,3 kuni 70,8	1,9
70,9 või rohkem	2

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus rilonatsepti või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes. Aktiivsed raskekujulised infektsioonid (vt lõik 4.4).

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Tõsised infektsioonid

Interleukiin-1 (IL-1) blokaad võib häirida infektsioonidele tekkivat immuunvastust. Rilonacept Regeneroni kasutavatel patsientidel on aeg-ajalt esinenud tõsiseid eluohtlikke infektsioone.

Avatud jätku-uuringus tekkis ühel patsiendil bakteriaalne meningiit ja ta suri. Kui patsiendil tekib tõsine infektsioon, tuleb Rilonacept Regeneroni kasutamine katkestada. Aktiivse või kroonilise infektsiooniga patsientidel ei tohi ravi alustada (vt lõik 4.3) ning arst peab olema ettevaatlik ka Rilonacept Regeneroni manustamisel patsientidele, kellel on esinenud korduvaid infektsioone või kes võivad olla olemasoleva seisundi tõttu infektsioonidele vastuvõtlikumad.

Kuna Rilonacept Regeneron summutab põletikulist ravivastust, on vaja jälgida haigestunud patsiente olemasolevate infektsioonide välistamiseks.

Tuumori nekroosi faktori inhibiitoreid on seostatud latentse tuberkuloosi taasaktiveerumise riski suurenemisega. Ei ole teada, kas IL-1 inhibiitorite, nt rilonatsepti kasutamine suurendab tuberkuloosi või oportunistlike infektsioonide taasaktiveerumise riski. Enne ravi alustamist Rilonacept Regeneroniga tuleb kõiki patsiente hinnata nii aktiivse kui ka mitteaktiivse (latentse) tuberkuloosi suhtes.

Kasutamine koos teiste ravimitega ei ole soovitatav

Rilonacept Regeneroni kasutamist koos TNF-inhibiitoritega ei ole kliinilistes uuringutes hinnatud. Ühe teise IL-1 inhibiitori manustamist koos TNF-inhibiitoriga on seostatud tõsiste infektsioonide esinemissageduse suurenemisega.

Rilonacept Regeneroni ei tohi kasutada koos TNF-inhibiitoritega tõsiste infektsioonide tekkimise riski suurenemise tõttu (vt lõik 4.5).

Rilonacept Regeneroni kasutamine samaaegselt teiste IL-1 inhibiitoritega ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Ülitundlikkus

Kuigi algses kliinilises programmis seoses Rilonacept Regeneroni-raviga ülitundlikkusreaktsioone ei esinenud, tuleb ülitundlikkusreaktsiooni tekkimisel manustamine kohe ja püsivalt katkestada ja alustada sobivat ravi.

Süstitavate valkude puhul aeg-ajalt esinevate raskete ülitundlikkusreaktsioonide tekkimise ohtu ei saa välistada (vt lõik 4.3).

Immunogeensus

Kliinilises uuringus leiti 35% patsientidest (55-st 19), keda raviti vähemalt 6 nädalat, ELISA analüüsides rilonatsepti retseptorite domeenidele suunatud antikehi. Antikehade aktiivsus ei olnud korrelatsioonis kliinilise efektiivsuse ega ohutusega.

Neutropeenia

Muu IL-1 inhibiitorit pärssiva ravimi kasutamisel muu haigusega (reumatoidartriit) kui krüopiriinist põhjustatud perioodiliste sündroomidega patsiendirühma ravis on sageli esinenud neutropeeniat (neutrofiilide absoluutarv $< 1,5 \times 10^9/l$). Rilonacept Regeneroni subkutaansel manustamisel kliinilistes uuringutes reumatoidartriidiga patsientidele (mitteheakskiidetud näidustus) täheldati sageli neutropeeniat. Mitte ühelgi neist patsientidest ei kaasnud neutropeeniaga tõsiseid infektsioone. Kuigi krüopiriinist põhjustatud perioodiliste sündroomidega patsientidel täheldati aeg-ajalt neutropeeniat, oli uuritud juhtude arv väike. Neutropeeniaga patsientidel ei tohi ravi Rilonacept Regeneroniga alustada. Neutrofiilide arvu on soovitatav hinnata enne ravi alustamist, pärast 1–2 kuu möödumist ja seejärel perioodiliselt kogu Rilonacept Regeneroni-ravi ajal. Kui patsiendil tekib neutropeenia, tuleb hoolikalt jälgida neutrofiilide absoluutarvu ja kaaluda ravi katkestamist.

Pahaloomulised kasvaja

Rilonacept Regeneroni ravi toime pahaloomuliste kasvaja väljakujunemisele ei ole teada. Ravi immunosuppressantide, sealhulgas Rilonacept Regeneroniga, võib siiski pahaloomuliste kasvaja tekkimise riski suurendada.

Vaktsiinid

Elusvaktsiine ei tohi samaaegselt Rilonacept Regeneroniga manustada (vt lõik 4.5). Enne ravi alustamist Rilonacept Regeneroniga peavad täiskasvanud ja pediaatrilistel patsientidel olema kõik soovitatavad vaktsineerimised tehtud, sealhulgas pneumokokivaktsiini ja inaktiveeritud gripivaktsiiniga.

Muutused lipiidide profiilis

Patsiente tuleb jälgida muutuste suhtes lipiidide profiilis ja vajaduse korral tuleb neid ravida (vt lõik 4.8).

NLRP3-geeni mutatsioon

Kõikidel juhtudel leidis kliinilistes uuringutes kinnitust NLRP3-geeni mutatsiooni olemasolu. Kinnitamata NLRP3-geeni mutatsiooniga patsientidel efektiivsust ei hinnatud.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud.

Rilonacept Regeneroni manustamine samaaegselt mõne TNF-inhibiitoriga ei ole soovitatav (vt lõik 4.4), sest ühe teise IL-1 blokaatori manustamist koos TNF-inhibiitoritega on seostatud tõsiste infektsioonide esinemissageduse suurenemisega.

Rilonacept Regeneroni manustamist samaaegselt teiste IL-1 inhibiitoritega ei ole uuritud ning see ei ole seega soovitatav.

CYP450-ensüümide moodustumist supresseerib tsütokiinide tasemete tõus kroonilise põletiku ajal. Seega eeldatakse, et IL-1-iga seonduva molekuli nagu rilonatsepti puhul võib CYP450-ensüümide moodustumine normaliseeruda. See on kliiniliselt asjakohane kitsa terapeutilise indeksiga CYP450-substraatide puhul, mille annust kohandatakse individuaalselt (nt varfariin). Pärast ravi alustamist Rilonacept Regeneroniga tuleb patsientidel, keda ravitakse seda liiki ravimitega, jälgida ravimi toimet või tasemeid vereplasmas ja vajaduse korral ravimi annust individuaalselt kohandada.

Elusvaktsiinide toime ning infektsiooni elusvaktsiinidega sekundaarse edasikandumise kohta Rilonacept Regeneroni kasutaval patsientidel andmed puuduvad. Seetõttu ei tohi kasutada elusvaktsiine samaaegselt Rilonacept Regeneroniga, välja arvatud, kui neist saadav kasu ületab selgelt sellega kaasnevad riskid. Kui elusvaktsiinidega vaktsineerimine on näidustatud pärast ravi alustamist Rilonacept Regeneroniga, on soovitatav oodata pärast Rilonacept Regeneroni süstimist ja enne järgmist süsti vähemalt 6 nädalat (vt lõik 4.4).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Rilonatsepti kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed kahjuliku toime kohta reproduktiivsusele ei ole näidanud mõju viljakusele ega loote morfoloogiale; katses tiinete ahvidega östrogeenitase siiski langes (vt lõik 5.3). Risk emale või lootele ei ole teada. Naised peavad ravi ajal Rilonacept Regeneroniga ja kuni 6 nädalat pärast viimast annust kasutama efektiivset rasestumisvastast meetodit. Rasedaid või rasestuda soovivaid naisi võib seetõttu ravida alles pärast ravi kasulikkuse ja sellega kaasnevate riskide põhjalikku hindamist.

Imetamine

Ei ole teada, kas rilonatsept eritub inimese või looma rinnapiima. Tuleb otsustada, kas jätkata imetamist või see katkestada või jätkata ravi Rilonaccept Regeneroniga või see katkestada, võttes arvesse imetamise kasulikkust lapsele ja Rilonaccept Regeneroniga ravimise kasulikkust emale.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Teatavad krüopiriinist põhjustatud perioodiliste sündroomidega kaasnevad sümptomid võivad kahjustada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Patsiendid, kellel tekib ravi ajal Rilonaccept Regeneroniga vertiigo, peavad enne autojuhtimist või masinate käsitlemist ootama, kuni see täielikult möödub.

4.8 Kõrvaltoimed

Enamik kliinilistes uuringutes esinenud ravimiga seotud kõrvaltoimetest liigitati reaktsioonideks süstekohal, mida esines III faasi uuringus ligikaudu 50%-l patsientidest. Teatatud reaktsioonid süstekohal olid üldjuhul kerge kuni mõõduka raskusastmega. Ükski patsient ei katkestanud süstekoha reaktsioonide tõttu uuringus osalemist.

Rilonaccept Regeneroniga seotud kõrvaltoimed, mida esines II/III faasi uuringute programmis kokku 109 patsiendil, kellest mõnda raviti kauem kui 2 aastat, on allpool esitatud esinemissageduse järgi järgmiste rühmadena: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$).

Patsiendipopulatsiooni väiksuse tõttu on liigitatud 2 või enamal patsiendil esinenud kõrvaltoime „sagedaks“.

Tabel 2: Rilonaccept Regeneroni kasutamisel krüopiriinist põhjustatud perioodiliste sündroomidega patsientidel tekkinud kõrvaltoimed

MedDRA organsüsteem	Kõrvaltoime	Esinemissagedus
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	reaktsioonid süstekohas, sealhulgas erüteem, verevalum, sügelus, põletik, paistetus, valu, dermatiit, turse, nõgestõbi, villid	väga sage
	väsimus	sage
Infektsioonid ja infestatsioonid	ülemiste hingamisteede infektsioon; sinusiit	väga sage
	bronhiit, gastroenteriit, viirusinfektsioonid; naha-, silma- ja kõrvainfektsioonid; kopsupõletik	sage
	bakteriaalne meningiit	aeg-ajalt
Uuringud	eosinofiilide arvu suurenemine	sage
Närvisüsteemi häired	peavalu	väga sage
	pearinglus	sage
Vaskulaarsed häired	hüpertensioon, õhetus	sage
Kõrva ja labürindi kahjustused	vertiigo	sage
Silma kahjustused	iriit	aeg-ajalt
Psühhiaatrilised häired	ärevus, unetus	sage
Immuunsüsteemi häired	ülitundlikkus	sage

Infektsioonid ja infestatsioonid

Pöördelse tähtsusega uuringu A-osas (vt lõik 5.1) oli uuringuarsti hinnangul raviga seotud infektsioonide esinemissagedus patsientidel Rilonaccept Regeneroni kasutamisel suurem (9%) kui platseebo kasutamisel (0%). B-osas, kus toimus ravimi randomiseeritud ärajätmine, oli infektsioonide esinemissagedus Rilonaccept Regeneroni (0%) ja platseebot kasutanud patsientidel (4%) sarnane. Uuringu A-osa alustati talvekuudel, kuid B-osa toimus valdavalt suvekuudel.

Mitmesuguste patsiendipopulatsioonidega toimunud platseebo-kontrolliga uuringutes, milles osalenud patsientidest raviti 336 rilonatseptiga ja 165 platseeboga, oli infektsioonide esinemissagedus rilonatsepti ja platseebo puhul vastavalt 6,8% ja 3% (0,44 iga patsiendiaasta kohta ja 0,19 iga patsiendiaasta kohta).

Tõsised infektsioonid

Üks avatud uuringus osalenud krüopiriinist põhjustatud perioodilise sündroomiga patsient suri pärast haigestumist sinusiiti ja bakteriaalsesse (*Streptococcus pneumoniae*) meningiiti.

Uuringus täiskasvanute Stilli tõvega patsientidega tekkis ühel patsiendil küünarnukis pärast intraartikulaarset glükokortikoidisüsti ja seejärel toimunud paikset kokkupuudet kahtlustatava mükobakteri allikaga *Mycobacterium intracellulare* infektsioon. Reumaatilise polümüüalgiaga patsientidega toimunud uuringus tekkisid ühel patsiendil bronhiit ja sinusiit, mille tulemusena ta vajab haiglaravi.

Vere ja lümfisüsteemi häired

Pöördelise tähtsusega uuringu esimeses, platseebo-kontrolliga osas suurenesid Rilonacept Regeneroniga ravitaval patsientidel keskmised hemoglobiini väärtused ja vähenesid neutrofiilide ja trombotsüütide keskmised väärtused. Neid muutusi ei loetud kliiniliselt olulisteks ning need võisid tuleneda krüopiriinist põhjustatud perioodilise sündroomiga seotud kroonilise põletikuseisundi vähenemisest koos sellega kaasneva ägeda faasi ravivastuse vähenemisega.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Krüopiriinist põhjustatud perioodiliste sündroomidega patsientidel oli kõige sagedam ja järjekindlamalt teatatud raviga seotud kõrvaltoime reaktsioon süstekohal. Reaktsioonid süstekohal olid erüteem, paistetus, sügelus ja verevalum. Enamik reaktsioone süstekohal püsis üks või kaks päeva. Uuringutes krüopiriinist põhjustatud perioodiliste sündroomidega patsientidega ei hinnatud ühtki reaktsiooni süstekohal raskekujuliseks ja ükski patsient ei katkestanud uuringus osalemist reaktsiooni tõttu süstekohal.

Immunogeensus

Kliinilistes uuringutes krüopiriinist põhjustatud perioodiliste sündroomidega patsientidega leiti neil pärast ravi Rilonacept Regeneroniga ELISA analüüsides rilonatsepti retseptorite domeenidele suunatud antikehi. 55 patsiendist, kes olid kasutanud Rilonacept Regeneroni vähemalt 6 nädalat, olid 19-l (35%) vähemalt ühel korral analüüsid raviga seotud antikehade suhtes positiivsed. Neist 19 patsiendist 7 analüüsid olid positiivsed ka viimasel hindamisel (avatud jätku-uuringu 18. või 24. nädalal) ja 5 patsiendi analüüsid olid vähemalt ühel korral positiivsed neutraliseerivate antikehade suhtes. Antikehade aktiivsus ei olnud korrelatsioonis kliinilise efektiivsuse ega ohutusega.

Need andmed kajastavad patsientide osakaalu, kellel olid positiivsed tulemused rilonatsepti antikehade suhtes konkreetsetes analüüsides, ja sõltuvad oluliselt nende analüüside tundlikkusest ja spetsiifilisusest. Täheldatud positiivsus antikehade suhtes esines sagedusega, mis võib sõltuda mitmest tegurist: sealhulgas analüüsi tundlikkusest ja spetsiifilisusest, proovi käsitlemisest, samaaegselt kasutatavatest ravimitest ja olemasolevast haigusest. Neil põhjustel võib rilonatsepti antikehade esinemissageduse võrdlus teiste ravimite antikehade esinemissagedusega olla eksitav.

Muutused lipiidide parameetrites

Kroonilise põletikuga patsientidel võib olla madal kolesterooli- ja lipiidideta. Rilonacept Regeneroniga ravitaval krüopiriinist põhjustatud perioodiliste sündroomidega patsientidel suurenesid üldkolesterooli, HDL-kolesterooli, LDL-kolesterooli ja triglütseriidide tasemed ravi algusega võrreldes pärast 6-nädalast avatud ravi keskmiselt 19 mg/dl, 2 mg/dl, 10 mg/dl ja 57 mg/dl. Arst peab jälgima patsiendi lipiidide profiili (näiteks 2–3 kuu pärast) ja kaaluma vajaduse korral lipiidideta alandava ravi kasutamist, võttes arvesse südame ja veresoontekonnaga seotud riskitegureid ja kehtivaid suuniseid.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamisest ei ole teatatud. Maksimaalset ohutult manustatavat ravimiannust ei ole kindlaks määratud.

Rilonacept Regeneroni intravenooset manustamist ühele teisele patsiendipopulatsioonile annustes kuni 2000 mg kuus kuni kuue kuu jooksul taluti üldiselt hästi. Ühel patsiendil tekkis osteoartriidi uuringus pärast väga suure (2000 mg) annuse saamist mööduv neutropeen (neutrofiilide absoluutarv $< 1 \times 10^9/l$). Vähestele krüopiriinist põhjustatud perioodiliste sündroomidega patsientidele on manustatud kuni ligikaudu 2 aasta jooksul või kauem ja reumatoidartriidiga patsientidele kuni 6 kuu jooksul kliinilistes uuringutes annuseid maksimaalselt 320 mg nädalas ilma annust piirava mürgisuse nähtude tekkimiseta.

Üleannustamise korral on soovitatav jälgida patsienti võimalike kõrvaltoimete nähtude või sümptomite suhtes ja alustada kohe sobivat sümptomaatilist ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: interleukiini inhibiitorid, ATC-kood: L04AC04.

Ravimpreparaat on saanud müügiloa erandlikel asjaoludel. See tähendab, et harvaesineva haiguse tõttu ei ole olnud võimalik saada täielikku informatsiooni ravimpreparaadi kohta. Euroopa Raviamet (EMA) vaatab igal aastal üle ravimi kohta saadud uue informatsiooni ning vajadusel ravimi omaduste kokkuvõtet uuendatakse.

Toimemehhanism

Rilonatsept on dimeerne fusioonvalk, mis koosneb inimese I tüüpi interleukiin-1 retseptori (IL-1RI) ja IL-1 retseptori lisavalgu (IL-1RAcP) rakuväliste osade ligande siduvatest domeenidest, mis on seotud lineaarselt inimese IgG1 Fc-osaga. Rilonatsept seondub tsütokiin IL-1-ga ja blokeerib selle aktiivsust, ning seondub IL-1 β -ga ja IL-1 α -ga, mis on põhilised põletikku esilekutsuvad ja paljudes põletikulistes haigustes osalevad tsütokiinid. Rilonatsept seondub ka endogeense IL-1 retseptori antagonistiga (IL-1ra), kuid väiksema afiinsusega kui IL-1 β või IL-1 α puhul.

Farmakodünaamilised toimed

Kliinilistes uuringutes tekkis krüopiriinist põhjustatud perioodiliste sündroomidega patsientidel, kellel on ravimata IL-1 β üleproduktioon, kiire ravivastus rilonatseptile, s.t laboratoorsed parameetrid, nt C-reaktiivne valk ja seerumi amüloidi A (SAA) tasemed, leukotsütoos ja trombotsüütide suur arv normaliseerusid kiiresti.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Rilonatsepti ohutust ja efektiivsust krüopiriinist põhjustatud perioodiliste sündroomidega, sealhulgas perekondliku külmast tingitud autoinflammatoorse sündroomi ja Muckle'i-Wellsi sündroomiga patsientide ravis tõestati randomiseeritud topeltpimedas platseebo-kontrollitud uuringus, mis toimus samadel patsientidel kahe järjestikuse osana (A ja B). Uuringu efektiivsuse osas osales 47 patsienti, kellest 44-l oli diagnoositud perekondlik külmast tingitud autoinflammatoorne sündroom ja kolmel Muckle'i-Wellsi sündroom. Veel 12 patsiendist, kes kaasati avatud jätku-uuringusse, milles koguti efektiivsuse andmeid, oli 8 täiskasvanul diagnoositud perekondlik külmast tingitud autoinflammatoorne sündroom ja 4 noorukist (13–16-aastased) kolmel perekondlik külmast tingitud autoinflammatoorne sündroom ja ühel nii perekondlik külmast tingitud autoinflammatoorne sündroom kui ka Muckle'i-Wellsi sündroom. Veel neli noorukit (12–17-aastased), kellel kõigil oli diagnoositud perekondlik külmast tingitud autoinflammatoorne sündroom, kaasati seejärel avatud jätku-uuringusse, milles hinnanguid efektiivsusele ei kogutud. Kinnitust leidnud NLRP3/CIAS1 geenimutatsiooniga patsientidel efektiivsust ei hinnatud.

A-osa oli 6-nädalane randomiseeritud topeltpime platseebo-kontrollitud uuring rilonatsepti kasutamise hindamiseks annuses 160 mg nädalas pärast algset küllastusannust 320 mg. Kohe pärast A-osa kaasati patsiendid B-ossa, mis oli 9-nädalane patsiendile pime uuring, mille jooksul kõik patsiendid said rilonatsepti 160 mg nädalas ja millele järgnes 9-nädalane topeltpime randomiseeritud ärajätuperiood, mille jooksul patsiendid määrati juhuslikkuse alusel kas jätkama rilonatsepti kasutamist 160 mg nädalas või kasutama platseebot. Patsientidele anti seejärel võimalus registreeruda 24-nädalasse avatud raviga jätku-uuringusse, mille jooksul kõiki patsiente raviti rilonatsepti annusega 160 mg nädalas.

Iga päev täidetava päeviku küsimustikke kasutades hindasid patsiendid viit järgmist krüopiriinist põhjustatud perioodiliste sündroomide nähtu ja sümptomit: liigesevalu, lööve, palavikutunne/külmavärinad, silmade punetus/valu ja väsimus, igaüht skaalal 0 (puudus, raskusastmeta) kuni 10 (väga raskekujuline). Uuringus hinnati sümptomite keskmist skoori, lähtudes ravi algusest kuni lõpuni toimunud muutustest.

Muutused sümptomite keskmistes skoorides uuringu randomiseeritud paralleelrühmadega perioodil (A-osa) ja randomiseeritud ärajätuperioodil (B-osa) on näidatud tabelis 3. Rilonatseptiga ravitud patsientidel vähenes sümptomite keskmine skoor A-osas 84% võrreldes 13%-ga platseeboga ravitud patsientidel ($p < 0,0001$). B-osas suurenesid sümptomite keskmised skoorid rohkem platseebole üle viidud patsientidel kui patsientidel, kes jätkasid rilonatsepti kasutamist.

Põhisümptomite skooride paranemist täheldati enamikul patsientidel ühe päeva jooksul pärast ravi alustamist rilonatseptiga. Rilonatseptiga ravitud patsientidel paranesid liitulemusnäitaja kõik viis komponenti rohkem kui platseeboga ravitud patsientidel.

Sümptomitega ägenemispäevade (määratletud päevana, mil patsiendi päevikus esitatud sümptomite keskmine skoor oli rohkem kui 3) keskmine arv vähenes 21-päevase ravieelse perioodiga võrreldes ravi lõpuks A-osas rilonatsepti kasutanud rühmal 8,6-lt ravi algul 0,1-ni ravi lõpus võrreldes muutusega 6,2-lt 5,0-ni platseeborühmas ($p < 0,0001$ vs. platseebo).

Rilonatsepti rühma patsientide seas oli oluliselt rohkem kui platseeborühmas neid, kellel liitskoor paranes ravi algusega võrreldes vähemalt 30% (96% vs. 29% patsientidest), vähemalt 50% (87% vs. 8%) ja vähemalt 75% (70% vs. 0%) ($p < 0,0001$).

A- ja B-osas paranesid rilonatseptiga ravitud patsientidel võrreldes platseeboga ravitud patsientidega oluliselt arsti ja patsiendi üldhinnang haiguse aktiivsusele ja patsiendi hinnang oma igapäevategevuste piiratuse astmele haiguse tõttu.

C-reaktiivse valgu keskmised tasemed alanesid rilonatseptiga ravitud patsientidel oluliselt ravi algusega võrreldes, kuid platseeboga ravitud patsientidel muutusi ei olnud. Rilonatsepti toime langes oluliselt ka seerumi amüloidi A (SAA) tase ravi algusega võrreldes normaalse vahemikuni.

Avatud jätku-uuringus püsisid sümptomite keskmiste skooride vähenemised, seerumi C-reaktiivse valgu ja seerumi SAA tasemed kuni ühe aasta jooksul.

Tabel 3: Sümptomite keskmised skoorid täiskasvanutel (18-aastased ja vanemad)

A osa	Platseebo (n = 24)	Rilonatsept (n = 23)	B-osa	Platseebo (n = 23)	Rilonatsept (n = 22)
Ravieelne periood (nädalad -3 kuni 0)	2,4	3,1	Aktiivse rilonatseptiravi eelne periood (nädalad 13 kuni 15)	0,2	0,3
Tulemusnäitaja periood (nädalad 4 kuni 6)	2,1	0,5	Tulemusnäitaja periood (nädalad 22 kuni 24)	1,2	0,4
Keskmine muutus ravieelsest perioodist kuni tulemusnäitajani	-0,3	-2,6*	Keskmine muutus ravieelsest perioodist kuni tulemusnäitajani	0,9	0,1**
Ravi algusega võrreldes toimunud muutuse p-väärtus rühmasisesel võrdlusel	Ebaolu- line	p < 0,0001	Ravi algusega võrreldes toimunud muutuse p-väärtus rühmasisesel võrdlusel	p < 0,0001	Ebaoluline

* p < 0,0001, võrdlus rilonatsept vs. platseebo

** p < 0,001, võrdlus rilonatsept vs. platseebo

Hinnangulised efektiivsuse andmed, liigitatuna vanuserühmade ja diagnooside järgi, saadi 24-nädalase avatud jätku-uuringu lõpul arvatud põhisümptomite skooride võrdlemise teel põhisümptomite skooridega ravi algul, kasutades ajaliselt keskmisi päevade keskmisi skoori. Uuringu A-ossa kaasatud täiskasvanute tulemused on esitatud eraldi nende täiskasvanute tulemustest, kes kaasati otse avatud jätku-uuringusse; nelja otse avatud jätku-uuringusse kaasatud nooruki kohta on tulemused esitatud individuaalselt.

Tabel 4: Põhisümptomite skoorid vanuse ja diagnoosi järgi pärast 24-nädalast avatud jätku-uuringut

Rühm	Vanuserühm (vahemik)	Diagnoos	Ravi alguse keskmine põhisümptomi- te skoor	Keskmine põhisümptomi- te skoor 24 nädala pärast	Vähenedmine ravi algusega võrreldes
A-ossa kaasatud täiskasvanud	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%
Avatud jätku- uuringusse kaasatud täiskasvanud	18 - < 65 (18, 56)	FCAS n = 8	2,3	0,2	93,0%
Avatud jätku- uuringusse kaasatud noorukid	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 Farmakokineetilised omadused

Rilonatsepti hinnanguline biosaadavus pärast subkutaanset süsti on ligikaudu 50%.

Rilonatsepti keskmised madalaimad tasemed olid krüopiriinist põhjustatud perioodiliste sündroomidega patsientidel püsikontsentratsioonil ligikaudu 24 µg/ml pärast subkutaanseid annuseid 160 mg nädalas kuni 48 nädala jooksul. Püsikontsentratsioon saavutati 6 nädala möödumisel.

Tabel 5: Rilonatsepti farmakokineetilised omadused püsikontsentratsioonil¹.

Parameeter	Väärtus ²
C _{max} (mg/l)	31,5
AUC (päevas mg/l)	198
CL /F (l päevas)	0,808
Lõplik poolväärtusaeg (päevades)	7,72

¹ Populatsiooni farmakokineetilise mudeli põhjal

² Esitatud väärtused on tuletatud.

Erirühmad

Maksakahjustusega patsientide kohta farmakokineetilised andmed puuduvad. Nagu muudegi suurte valkude puhul, toimub rilonatsepti eliminatsioon eeldatavalt proteolüütilise katabolismi ja sihtmärgi vahendatud kliirensi teel. Seega maksafunktsiooni kahjustus eeldatavalt ei kahjusta rilonatsepti farmakokineetikat kliiniliselt olulisel määral.

Ühekordse annusega uuringu tulemused lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidega näitavad, et rilonatsepti eliminatsiooni määr ei vähene. Seega loetakse rilonatsepti renaalset eliminatsiooni vähetähtsaks kliirensi teeks. Neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik.

Vanuse, soo või kehakaalu mõju rilonatsepti ekspositsioonile ei ole uuringutes hinnatud. Kliinilisest uuringust saadud piiratud andmete põhjal olid madalaimad püsikontsentratsioonid mees- ja naispatsientidel sarnased. Vanusel (26–78 aastat) ja kehakaalul (50–120 kg) ei näinud olevat olulist mõju rilonatsepti madalaimatele kontsentratsioonidele. Rassi mõju ei olnud võimalik hinnata, sest krüopiriinist põhjustatud perioodiliste sündroomidega kliinilistes uuringutes osalesid haiguse epidemioloogiast tingituna ainult valgesse rassi kuuluvad patsiendid.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse ja kroonilise toksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Kahjuliku toime hindamiseks reproduktiivsusele tehti loomkatseid. Hiirtel rilonatsepti hiirte analoog viljakust ei mõjutanud. Uuringus rilonatsepti mõju kohta ahvide embrüo ja loote arengule kasutati inimestel kasutatavatest annustest kuni ligikaudu 4 korda suuremaid annuseid. Ravitud rühmadel täheldati β-östradiooli tasemete alanemist, kuid selle leiu tähendus ei ole teada. Sünnieelse ja -järgse reproduktiivtoksilisuse uuringus, milles hiirtele manustati subkutaanselt rilonatsepti hiirte analoogi annustes 20, 100 või 200 mg/kg kolm korda nädalas (suurim annus oli keha pindala põhjal ligikaudu 6 korda suurem 160 mg suuruselt säilitusannusest), raviga seotud toimeid ei esinenud.

Genotoksilisuse uuringuid ega pikaajalisi loomkatseid rilonatsepti potentsiaalse mutageensuse või kantserogeensuse hindamiseks ei ole läbi viidud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Pulber

glütsiin
arginiinvesinikkloriid
histidiin
histidiinvesinikkloriid monohüdraat
polüetüleenglükool 3350
sahharoos

Lahusti

süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

Viaal

2 aastat.

Lahjendatud lahus

Mikrobioloogilise ohutuse aspektist tuleb ravim ära kasutada võimalikult kiiresti, kuid hiljemalt 3 tunni jooksul pärast valmistamist, sest see ei sisalda säilitusaineid. Kui seda kohe ei kasutata, vastutab säilitusaja ja säilitustingimuste eest enne kasutamist kasutaja ja see aeg ei tohi temperatuuril 2°C...8 °C olla üldjuhul pikem kui 24 tundi.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis. Mitte hoida sügavkülmas.
Hoida viaalid välispakendis valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt. lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Pulbriviaal

20 ml läbipaistev I tüüpi klaasist kummikorgiga ja lakitud äratõmmatava alumiiniumtihendiga klaasviaal, mis sisaldab 220 mg rilonatsepti.

Lahustiviaal

Madaltihedast polüetüleenist viaalid, mis sisaldavad 5 ml süstevett

Pakend sisaldab:

4 viaali süstelahuse pulbriga

4 viaali lahustiga

8 ühekordselt kasutatavat 3 ml süstalt

8 ühekordselt kasutatavat 13 mm 27 G nõela

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Valmistamisjuhised

Riloncept Regeneroni pulber tuleb enne manustamist lahustada aseptilisi võtteid kasutades 2,3 ml lahustiga (süstevesi).

2,3 ml lahust tuleb võtta lahustiviaalist, mis on kinnitatud otse 3 ml süstla külge, ning süstida seejärel lahustamiseks pulbriviaali, kasutades 13 mm 27 G nõela (valmislahuse lõpliku mahu 2,75 ml saavutamiseks). Lahustiga lahustamiseks kasutatud nõel ja süstal tuleb seejärel ära visata ja neid ei tohi kasutada subkutaanseks süstimiseks. Pärast lahusti lisamist tuleb viaali sisu lahustamiseks loksutada viaali ligikaudu ühe minuti jooksul ja lasta sellel seejärel üks minut seista. Saadud 80 mg/ml lahusest piisab kuni 2 ml väljavõtmiseks subkutaanseks manustamiseks.

Lahustatud lahus on viskoosne, läbipaistev ja värvitu või helekollane. Enne süstimist tuleb valmistatud lahust hoolikalt kontrollida värvimuutuste või osakeste sisaldumise suhtes. Kui lahus on muutnud värvi või sisaldab osakesi, ei tohi ravimit kasutada.

Manustamisjuhised

Soovitav annusekogus kuni 2 ml (160 mg) lahust tõmmatakse aseptilisi võtteid kasutades subkutaanseks süstimiseks välja uue 13 mm 27 G süstenõelaga, mis on kinnitatud uue 3 ml süstla külge.

Subkutaanse süstimise kohti, nt kõhu, reie või õlavarre piirkonnas tuleb kasutada rotatsiooni alusel. Mitte kunagi ei tohi süstida verevalumiga, punetavasse, valulikkude ega kõvenenud kohta.

Patsient või hooldaja peab manustama Riloncept Regeneroni algul kvalifitseeritud tervishoiutöötaja juhendamisel. Patsiendile antakse piisavalt juhiseid õigete süstimisvõtete kasutamiseks edaspidisel endale manustamisel ja määratakse kindlaks, kas ta on võimeline neid võtteid rakendama.

Hävitamine

Iga viaali võib kasutada ainult üheks annuseks. Pärast lahuse väljavõtmist tuleb viaal ära visata.

Patsientidele või nende hooldajatele tuleb anda juhiseid viaalide, nõelte ja süstalde õigeks hävitamiseks.

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Regeneron UK Limited
40 Bank Street
E14 5DS London
Ühendkuningriik

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/09/582/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügi loa väljastamise kuupäev: 23. oktoober 2009

Müügiloa uuendamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu/>.

Ravimil on müügiluba lõppenud

II LISA

- A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD
- C. MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED MÜÜGILOALE

A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Breon Pharmaceuticals Ltd.
Pharos House
Wye Valley Business Park
Breon Road, Hay-on-Wye
Hereford HR3 5PG
Ühendkuningriik

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

• **Ravimipartii ametlik kasutamiseks vabastamine**

Vastavalt direktiivi 2001/83/EÜ artiklile 114 toimub ravimipartii ametlik kasutamiseks vabastamine riikliku laboratooriumi või selleks eesmärgiks määratud laboratooriumi poolt.

C. MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED MUÜGILOALE

Müügiloa hoidja tagab enne ravimi müügilaskmist kõikide eeldatavalt Rilonacept Regeneroni määrama või kasutama hakkavate arstide varustamise arsti teabepaketiga, mis sisaldab järgmisi materjale:

- ravimi omaduste kokkuvõte
- teave arstidele
- patsiendi hoiatuskaart

Teave arstidele peab sisaldama järgmisi olulisi märkusi:

- tõsiste infektsioonide, sealhulgas oportunistlike bakteriaalsete, viirus- ja seeninfektsioonide tekkimise risk Rilonacept Regeneroniga ravitavatel patsientidel;
- ägedate süstimisega seotud reaktsioonide tekkimise risk;
- vajadus juhendada patsiente õigete võtete omandamiseks ravimi endale manustamiseks, kui patsient soovib seda teha ja on võimeline seda tegema, ning tervishoiutöötajate juhendamine manustamisvigadest teatamiseks;
- väljaselgitatud või potentsiaalne immunogeensuse risk, mis võib põhjustada immuunvahendatud sümptomeid;
- tervishoiutöötajate vajadus teha patsientidele üks kord aastas kliiniline läbivaatus pahaloomuliste kasvajate tekkimise riski võimaliku suurenemise tõttu;
- vajadus mõõta enne ravi alustamist, pärast 1–2 kuu möödumist ja seejärel ravi ajal Rilonacept Regeneroniga perioodiliselt neutrofiilide arvu, sest neutropeeniaga patsientidel ei tohi ravi Rilonacept Regeneroniga alustada;
- vajadus jälgida muutusi patsientide lipiidide profiilides;
- Rilonacept Regeneroni ohutus rasedatele ja imetavatele naistele on teadmata, mistõttu arstid peavad arutama seda riski patsientidega, kes on rasedad või soovivad rasestuda;

- patsientide õige ravi, võttes arvesse koostoimet vaktsineerimisega;
- võimalus kaasata patsiendid registriuuringusse, et hõlbustada andmete kogumist ravimi pikaajalise efektiivsuse ja ohutuse kohta;
- patsiendi hoiatuskaardi vajalikkus ja kasutamine.

Ravimiohutuse järelvalve süsteem

Müügiloa hoidja peab tagama, et müügiloa taotluse moodulis 1.8.1 esitatud ravimiohutuse järelvalve süsteem on olemas ja toimib enne ravimpreparaadi turule toomist ja turustamise ajal.

Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab ravimiohutuse toiminguid läbi viima vastavalt ravimiohutuse järelvalve kavas kirjeldatule, nagu on kokku lepitud müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud riskijuhtimiskavas ja igas järgmises ajakohastatud riskijuhtimiskavas, mis on inimravimite komitee poolt heaks kiidetud.

Vastavalt inimravimite komitee inimravimite riskijuhtimise süsteemi juhendile peab ajakohastatud riskijuhtimiskava olema esitatud järgmise perioodilise ohutusuaruandega samal ajal.

Lisaks tuleb ajakohastatud riskijuhtimiskava esitada:

- kui saadakse uut teavet, mis võib avaldada mõju kehtivale ohutuse spetsifikatsioonile, ravimiohutuse järelvalve kavale või riski minimeerimise meetmetele;
- 60 päeva jooksul olulise (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärgi saavutamisest;
- Euroopa Ravimiameti nõudel.

Perioodilised ohutusuanded

Ravimpreparaadi perioodilise ohutusuande esitamise tsükkel peab järgima pooleaastast tsüklit, kui inimravimite komitees ei ole teisiti kokku lepitud.

- **RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

Ei ole kohaldatav.

- **MÜÜGILOAJÄRGSED KOHUSTUSED**

Müügiloa hoidja rakendab ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Müügiloa hoidja esitab värskendatud riskide hindamise plaani (RMP), mis kirjeldab adekvaatselt täiendavaid ravimiohutuse järelvalve tegevusi makaakide embrüofetaalse arengutoksilisuse uuringute läbiviimisel potentsiaalsete fetaalsete defektide edasiseks uurimiseks.	Kuu aja jooksul alates komisjoni otsusest teatamisest

- **ERIKOHUSTUSED ERANDLIKEL ASJAOLUDEL VÄLJAANTUD MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS**

Erandlikel asjaoludel lubatud ja vastavalt EÜ määruse nr 726/2004 artiklile 14 (8) rakendab müügiloa hoidja ettenähtud aja jooksul läbi järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Tähtaeg
Müügiloa hoidja peab esitama regulaarselt andmeid ohutuse ja efektiivsuse kohta nii täiskasvanutel kui ka lastel. Seisundi harvaesinevuse tõttu on murettekitav pediaatriliste patsientide vähesus kliinilistes uuringutes ning andmete puudumine IL-1β pikaajalise supressiooni mõju kohta. Tagatud peab olema andmete kogumine registrist ravimi ohutuse ja efektiivsuse kohta lastel; eelkõige infektsioonide tekkimise riski ja immuunsusreaktsioonide, sealhulgas vaksineerimise immuunvastuse, ning kasvu võimaliku halvenemise kohta. Peale selle peab müügiloa hoidja hindama juhtumeid, mille puhul ravimi efektiivsus on vähenenud, et määrata kindlaks, kas see tuleneb aja jooksul farmakokineetikas või farmakodünaamikas toimunud muutustest või antikehade tekkimisest. Müügiloa hoidja peab esitama uuendatud andmeid uuringus osalejate kaasamise määrade ja võimalike vahepealsete tulemuste kohta koos perioodiliste ohutusaruannetega. Patsiente tuleb kanda registrisse, kuni on täidetud mõlemad tingimused: 5-aastane värbamisperiood ja 200 kaasatud patsienti.	Koos perioodilise ohutusaruandega
On vaja esitada edasisi farmakokineetilisi andmeid püsikontsentratsiooni ekspositsiooni kohta (AUC, C_{max}, C_{min} püsikontsentratsioonil), eelkõige pediaatriliste uuringus osalejate kohta. Müügiloa hoidja peab läbi viima farmakokineetilise uuringu lastega.	30. september 2012

Ravimil on müügiluba lõppenud

III LISA

PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

Ravimil on müügiluba lõppenud

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Riloncept Regeneron 80 mg/ml süstelahuse pulber ja lahusti
Rilonatsept

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks pulbriviaal sisaldab 220 mg rilonatsepti. Pärast lahustamist sisaldab 1 ml lahust 80 mg rilonatsepti.

3. ABIAINED

Abiained: glütsiin, arginiinvesinikkloriid, histidiin, histidiinvesinikkloriid monohüdraat, polüetüleenglükool 3350, sahharoos ja süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber ja lahusti.

Sisaldab:

4 pulbriviaali 220 mg rilonatseptiga

4 viaali 5 ml lahustiga

8 ühekordselt kasutatavat 3 ml süstalt

8 ühekordselt kasutatavat 13 mm 27 G nõela

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte hoida sügavkülmas.
Hoida viaalid välispakendis valguse eest kaitstult.

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI
JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE
ESITATUD NÕUETELE**

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Regeneron UK Limited
40 Bank Street
E14 5DS London
Ühendkuningriik

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/09/582/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille mitte lisamiseks.

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PULBRIVIAALI ETIKETT****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Riloncept Regeneron 80 mg/ml süstelahuse pulber
Rilonatsept

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 220 mg rilonatsepti. Pärast lahustamist sisaldab 1 ml lahust 80 mg rilonatsepti.

3. ABIAINED

Abiained: glütsiin, arginiinvesinikkloriid, histidiin, histidiinvesinikkloriid monohüdraat, polüetüleenglükool 3350, sahharoos

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber.
220 mg rilonatsepti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte hoida sügavkülmas.
Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult.

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI
JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE
ESITATUD NÕUETELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Regeneron UK Limited
40 Bank Street
E14 5DS London
Ühendkuningriik

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/09/582/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille mitte lisamiseks.

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL LAHUSTI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE
--

Rilonaccept Regeneroni lahusti

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI
--

5 ml

6. MUU

Süstevesi.

Ravimil on müügiluba lõppenud

Ravimil on müügiluba lõppenud

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Rilonacept Regeneron 80 mg/ml süstelahuse pulber ja lahusti

Rilonatsept

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Rilonacept Regeneron ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Rilonacept Regeneroni kasutamist
3. Kuidas Rilonacept Regeneroni kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Rilonacept Regeneroni säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Rilonacept Regeneron ja milleks seda kasutatakse

Rilonacept Regeneroni kasutatakse raskekujuliste sümptomitega perekondliku külmast tingitud autoinflammatoorse sündroomi ja Muckle'i-Wellsi sündroomi raviks täiskasvanutel ja 12-aastastel ja vanematel noorukitel.

Rilonacept Regeneron kuulub ravimirühma, mille nimetus on interleukiini inhibiitorid. Rilonacept Regeneron blokeerib teatavate ainete, sealhulgas interleukiin-1 beeta (IL-1 beeta) aktiivsust. Krüopiriinist põhjustatud perioodiliste sündroomidega patsientidel produtseerib keha ülemäärasel hulgal IL-1 beetat. See võib tekitada selliseid sümptomeid nagu palavik, peavalu, väsimus, nahalööve või liigese ja lihaste valulikkus. IL-1 beeta aktiivsuse blokeerimisega leevendab Rilonacept Regeneron neid sümptomeid.

Kui teil on küsimusi Rilonacept Regeneroni toime kohta või selle kohta, miks seda ravimit on teile määratud, pidage nõu oma arstiga.

2. Mida on vaja teada enne Rilonacept Regeneroni kasutamist

Ärge kasutage Rilonacept Regeneroni:

- kui te olete selle ravimi toimeaine või mis tahes koostisosa (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline
- kui teil on aktiivne raskekujuline infektsioon

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Rilonacept Regeneroni võtmist pidage nõu oma arstiga.

Teatage arstile, kui teil on:

- infektsioon;
- tuberkuloos, või kui te olete puutunud lähedalt kokku tuberkuloosiga;
- esinenud korduvaid infektsioone;
- kavandatud vaktsineerimine.

Lapsed ja noorukid

Rilonacept Regeneroni ei ole soovitatav kasutada alla 12 aasta vanustel lastel.

Muud ravimid ja Rilonacept Regeneron

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Rääkige oma arstile eelkõige, kui te kasutate mõnda allpool toodud ravimit.

- Muud ravimid, mis blokeerivad interleukiini 1, nagu anakinra või kanakinumab.
- Ravimid, mida nimetatakse tuumori nekroosi faktori (TNF) inhibiitoriteks (nagu etanercept, adalimumab või infliximab), mida kasutatakse peamiselt reumaatiliste ja autoimmuunhaiguste korral.
- Muud krooniliste häirete ravimid, sest Rilonacept Regeneron võib mõjutada teatavate ravimite, nt varfariini (vere vedeldaja) töötlemist maksas. Teie arst võib teil teha teatavad analüüsid ja kohandada nende ravimite annust.

Rasedus ja imetamine

Rilonacept Regeneroni ei ole uuritud rasedatel naistel ja seda ei tohi kasutada raseduse ajal, välja arvatud äärmise vajaduse korral. Te ei tohi Rilonacept Regeneroni kasutamise ajal ja vähemalt kuue nädala jooksul pärast viimast annust raseduda ja peate kasutama efektiivset rasestumisvastast meetodit. Kui te olete rase või arvate end olevat rase või kavatsete raseduda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Rilonacept Regeneroni ohutus imetavatele naistele ei ole teada. Kui imetate last, küsige enne Rilonacept Regeneroni kasutamist nõu oma arstilt.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Teatavad krüopiriinist põhjustatud perioodiliste sündroomidega või Rilonacept Regeneroni raviga kaasnevad sümptomid, näiteks peapööritus (ehk vertiigo), võivad kahjustada teil autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Kui teil tekib peapööritus, peate enne autojuhtimist või seadmete või masinate käsitlemist ootama, kuni normaalne enesetunne taastub.

Enne iga ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti, õe või apteekriga.

3. Kuidas Rilonacept Regeneroni kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Rilonacept Regeneron on ette nähtud subkutaanseks kasutamiseks. See tähendab, et seda süstitakse lühikese nõelaga nahaalusesse rasvkoesse.

Kui palju Rilonacept Regeneroni kasutada

Täiskasvanud (sh eakad)

- Algannus on 2 süsti, kumbki 2 milliliitrit (ml) lahust, mis manustatakse samal päeval 2 erinevasse kehapiirkonda.
- Seejärel on soovitatav annus 1 süst, mis sisaldab 2 ml, üks kord nädalas.

Noorukid (12–17 aasta vanused)

Annus sõltub patsiendi kehakaalust ja on erinev iga patsiendi jaoks. Teie arst ütleb teile, palju ravimit süstida.

- Algannus on 4,4 milligrammi kehakaalu kilogrammi kohta, kuni 320 milligrammi (mg), mis manustatakse ühe või kahe süstina.
- Seejärel on säilitusannus 2,2 milligrammi kehakaalu kilogrammi kohta, kuni 160 mg üks kord nädalas samal nädalapäeval.

Arst arvutab mõlemal juhul süstitava koguse. Lapse kasvades tuleb Rilonacept Regeneroni annust kohandada. Enne annuse kohandamist pidage nõu arstiga.

Kuidas Rilonacept Regeneroni süstida

Rilonacept Regeneroni süstitakse naha alla (subkutaanselt). Esimene Rilonacept Regeneroni süst tuleb teha kvalifitseeritud tervishoiutöötaja juhendamisel. Teile või teie hooldajale antakse piisav väljaõpe pulbri segamise (lahuse valmistamise), annuse ettevalmistamise ja süstimise kohta.

Palun lugege lõiku „RILONACEPT REGENERONI SÜSTELAHUSE PULBRI

KASUTUSJUHEND“ käesoleva infolehe lõpus. Kui teil on küsimusi, võtke ühendust oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga.

Kui te kasutate Rilonacept Regeneroni rohkem kui ette nähtud

Kui süstite kogemata rohkem Rilonacept Regeneroni kui soovitatav annus, pöörduge kohe oma arsti poole.

Kui te unustate Rilonacept Regeneroni kasutada

Kui te jätate Rilonacept Regeneroni annuse vahele ja märkate seda mõne päeva pärast, tehke süst kohe, kui see teile meelde tuleb. Järgmine annus tuleb süstida järgmisel ettenähtud ajal. Ärge süstige kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata. Ärge süstige Rilonacept Regeneroni sagedamini kui üks kord nädalas.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Ükskõik millise järgmise tõsise kõrvaltoime tekkimisel Rilonacept Regeneroni kasutamise ajal rääkige sellest kohe arstile.

• **Tõsised infektsioonid.** Rääkige kohe arstile, kui teil tekivad Rilonacept Regeneroniga ravimise ajal infektsiooni sümptomid, nagu:

- üle 3 päeva püsiv palavik või muud sümptomid, mis võivad olla seotud infektsiooniga, näiteks pikaajaline köha, kauakestev peavalu või naha paikne punetus, kuumatunne või paistetust.

Kui teil tekib raskekujuline infektsioon, peate ravi Rilonacept Regeneroniga katkestama.

• **Allergilised reaktsioonid.** Kui teil tekivad ravi ajal Rilonacept Regeneroniga allergilise (ülitundlikkus)reaktsiooni nähud (nagu pingetunne rinnus, vilistav hingamine, hingamisraskused, tugev pearinglus või peapööritus, huulte turse või lööve süstimise ajal või pärast süsti), lõpetage Rilonacept Regeneroni manustamine ja rääkige sellest kohe oma arstile.

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (esinevad 1 või enamal kasutajal 10-st)

- Reaktsioonid süstekohas (nagu punetus, paistetust, kihelus ja verevalum süstekohas)
- Ülemiste hingamisteede infektsioon
- Ninakõrvalurgete infektsioon
- Peavalu

Sageli esinevad kõrvaltoimed (esinevad 1 kuni 10 kasutajal 100-st)

- Viirusinfektsioon
- Bronhiit
- Naha-, silma- või kõrvainfektsioon

- Väsimus (kurnatus)
- Vererõhu tõus
- Kopsupõletik
- Mao- või sooleinfektsioon
- Pearinglus
- Õhetus
- Allergiline reaktsioon
- Ärevus
- Unetus (insomnia)

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (esinevad 1 kuni 10 kasutajal 1000-st)

- Meningiit
- Silmapõletik (iriit)

Võib esineda ka muutusi vere kolesteroolitasemes või vererakkude arvus. Teie arst jälgib neid.

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud.

5. Kuidas Rilonacept Regeneroni säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaali etiketil pärast Kõlblik kuni / EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis. Mitte hoida sügavkülmas.

Hoida viaalid välispakendis valguse eest kaitstult.

Kõige parem on Rilonacept Regeneroni lahus kohe pärast valmistamist ära kasutada, sest see ei sisalda säilitusaineid. Vajaduse korral võib ravimit hoida toatemperatuuril, kuid see tuleb 3 tunni jooksul pärast segamist ära kasutada.

Lahus on viskoosne, läbipaistev ja värvitu või helekollane. Enne süstimist tuleb lahust hoolikalt kontrollida värvimuutuste või osakeste sisaldumise suhtes. Kui lahus on muutnud värvi või sisaldab osakesi, ei tohi ravimit kasutada.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Rilonacept Regeneron sisaldab

- Toimeaine on rilonatsept. Üks pulbrivial sisaldab 220 mg rilonatsepti. Pärast lahustamist sisaldab 1 ml lahust 80 mg rilonatsepti.
- Abiained pulbris on glütsiin, arginiinvesinikkloriid, histidiin, histidiinvesinikkloriid monohüdraat, polüetüleenglükool 3350 ja sahharoos. Lahusti on süstevesi.

Kuidas Riloncept Regeneron välja näeb ja pakendi sisu

- Riloncept Regeneroni turustatakse süstelahuse pulbrina klaasviaalis. Pulber on valge või kollakasvalge.
- Lahusti turustatakse 5 ml läbipaistvas plastviaalis, mis sisaldab 5 ml süstevett. Lahusti on värvitu vedelik.

Pakend sisaldab:

4 viaali süstelahuse pulbriga
4 viaali lahustiga
8 ühekordselt kasutatavat 3 ml süstalt
8 ühekordselt kasutatavat 13 mm 27-G nõela

Müügiloo hoidja

Regeneron UK Limited
40 Bank Street
E14 5DS London
Ühendkuningriik

Tootja

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

Infoleht on viimati uuendatud

Ravim on saanud tingimusliku heakskiidu. See tähendab, et selle ravimi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid.

Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimi kohta saadud uue teabe ja vajaduse korral ajakohastatakse seda infolehte.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>

See infoleht on kõigis EL/EMPi keeltes Euroopa Ravimiameti kodulehel.

RILONACEPT REGENERONI SÜSTELAHUSE PULBRI KASUTUSJUHE

Vt ka lõik 3 „Kuidas Riloncept Regeneroni süstida“.

Lugege see kasutusjuhend enne alustamist täielikult läbi.

Vajalikud tarvikud:

Järgmised tarvikud sisalduvad igas Riloncept Regeneroni annuse pakendis:

- 8 steriilset 3 ml süstalt
- 8 steriilset, ühekordselt kasutatavat nõela (27-G, 13 mm)
- 4 viaali Riloncept Regeneroni pulbriga
- 4 viaali steriilse veega (lahusti)

Samuti peate oma apteekrilt hankima järgmised tarvikud, mis ei kuulu Riloncept Regeneroni annuse pakendisse:

- Alkoholiga immutatud lapid
- Marlilapid
- Torkekindel mahuti kasutatud nõelte, süstalde ja viaalide jaoks

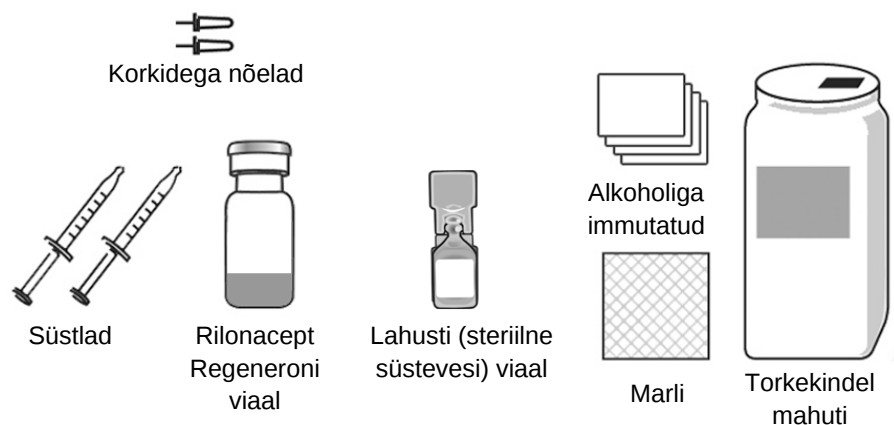
Küsige neid tarvikuid oma apteekrilt.

Üldised juhised Riloncept Regeneroni süsti tegemisel:

- Kontrollige kõlblikkusaega (kuu ja aasta) Riloncept Regeneroni karbil ja viaalil. See on toodud viaali etiketil ja karbil pärast „EXP“. Ärge kasutage Riloncept Regeneroni pärast kõlblikkusaega. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele kuupäevale.
- Ärge puudutage nõelu või Riloncept Regeneroni viaali kummikorki oma kätega. Kui te puudutate kummikorki, puhastage see uue alkoholiga immutatud lapiga.
- Kui te puudutate nõela või puudutate nõel mõnda pinda, visake terve süstal minema torkekindlasse mahutisse ja alustage uuesti uue nõelaga.
- Ärge kasutage nõelu või süstlaid uuesti.
- Enda ja teiste kaitseks võimalike nõelatorgete eest on väga tähtis, et viskaksite pärast kasutamist iga süstla, mille külge on kinnitatud nõel, torkekindlasse mahutisse. **Ärge proovige nõelale korki tagasi peale panna.**

1. SAMM: Süstimise ettevalmistamine

1. Peske käsi põhjalikult.
2. Asetage puhtale tasasele pinnale järgmised vahendid (vt joonis 1):
 - 2 steriilset 3 ml ühekordset süstalt
 - üks steriilse vee (lahusti) lisamiseks Riloncept Regeneroni pulbrile
 - üks süstimiseks
 - 2 steriilset, ühekordselt kasutatavat nõela (13 mm, 27-G)
 - üks steriilse vee (lahusti) lisamiseks Riloncept Regeneroni pulbrile
 - üks süstimiseks
 - 1 viaal Riloncept Regeneroni pulbriga
 - 1 viaal steriilse veega (lahustiga)
 - 3 alkoholiga immutatud lappi
 - 1 marlilapp
 - 1 torkekindel mahuti kasutatud nõelte, süstalde ja viaalide äraviskamiseks



Joonis 1

2. SAMM: Riloncept Regeneroni pulbri viaali ettevalmistamine

1. Eemaldage Riloncept Regeneroni viaalilt plastkaas.
2. Puhastage Riloncept Regeneroni viaali pealt uue, alkoholiga immutatud varem kasutamata lapiga, pühkides seda ümber ülaosa ühes suunas.
3. Pange viaal kõrvale.

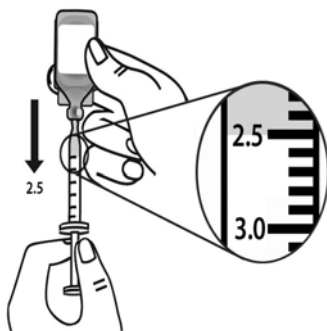
3. SAMM: Süstla täitmine steriilse süsteveega (lahusti)

1. Tõmmake plastlipik steriilset süstevett sisaldava viaali (lahusti) pealt ära.
2. Avage pakend, mis sisaldab 27-G nõela, tõmmates lipikud eemale. Asetage korgiga nõel puhtale pinnale. Avage süstla pakend, tõmmates lipikud eemale.
3. Kinnitage steriilse vee viaali katmata pealmine osa süstla otsa külge, keerates süstla steriilse vee (lahusti) viaalile (vt joonis 2).



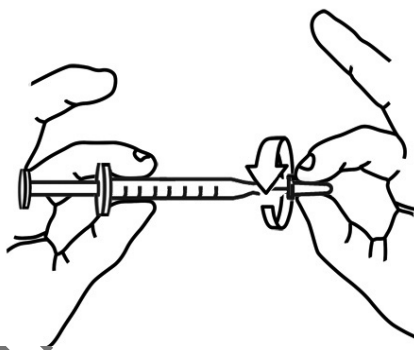
Joonis 2

4. Hoidke viaali steriilse veega (lahustiga) ühes käes ja süstalt teises käes. Keerake viaal ettevaatlikult alaspidi. Hoides süstalt silmade kõrgusel, tõmmake süstlakolb aeglaselt tagasi kuni süstla 2,5 ml jooneni, nii et steriilne vesi (lahusti) liiguks viaalist süstlasse (vt joonis 3).



Joonis 3

5. Eemaldage viaal süstla küljest. Hoidke ühe käega süstla silindrist ja keerake teise käega 27-G nõel süstla otsa, kuni see on kindlalt paigas (vt joonis 4).



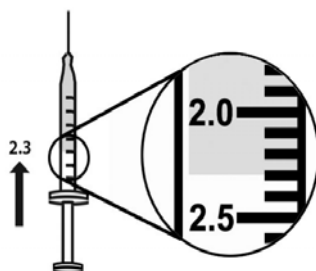
Joonis 4

6. Keerake süstalt, et nõel oleks ülespidi. Tõmmake nõelalt kork. Ärge keerake nõela või korki selle eemaldamise ajal. Koputage ettevaatlikult süstlale, kuni õhumullid tõusevad süstla ülaossa (vt joonis 5).



Joonis 5

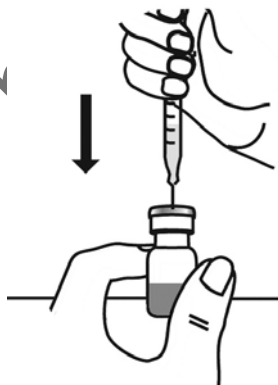
7. Hoidke süstalt ja nõela ülespidi. Steriilne vesi peab ulatuma 2,3 ml jooneni (vt joonis 6). Kui süstlas on rohkem steriilset vett, vajutage steriilse vee väljasurumiseks süstlakolvile, kuni vesi jõuab 2,3 ml jooneni.



Joonis 6

4. SAMM: Rilonacept Regeneroni pulbri lahustamine steriilse süsteveega (lahustiga)

1. Hoidke Rilonacept Regeneroni pulbri viaali ühe käega kindlal pinnal.
2. Võtke teise käega steriilse veega (lahustiga) süstal ja pistke nõel aeglaselt otse läbi Rilonacept Regeneroni pulbri viaali kummikorgi keskosa. Vajutage süstlakolb kogu ulatuses alla, et süstlas olev steriilne vesi (lahusti) voolaks viaali (vt joonis 7).

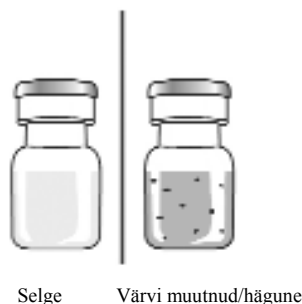


Joonis 7

3. Eemaldage süstal ja nõel korgi küljest ja visake süstal koos selle külge kinnitatud nõela ja steriilse vee (lahusti) viaal torkekindlasse mahutisse. Ärge püüdke korki nõelale tagasi panna.
4. Hoidke pulbri ja steriilse vee (lahusti) seguga viaali külili (mitte püsti), hoides põialt ja sõrme vastu viaali ülemist ja alumist otsa, ja loksutage viaali ligikaudu 1 minuti jooksul kiiresti edasi-tagasi (horisontaalselt).
5. Asetage viaal lauale tagasi ja laske sellel ligikaudu 1 minut seista.
6. Kontrollige, et viaal ei sisaldaks osakesi või lahustumata pulbritükke.

7. Kui pulber ei ole täielikult lahustunud, loksutage viaali kiiresti veel 30 sekundit edasi-tagasi. Laske viaalil ligikaudu 1 minut seista.
8. Korrake 7. sammu, kuni pulber on täielikult lahustunud ja lahus on selge.
9. Lahustunud Rilonaccept Regeneroni lahus peab olema paks selge vedelik, värvitu või helekollane. Ärge kasutage lahust, kui see on värvi muutnud või hägune või kui see sisaldab osakesi (vt joonis 8).

MÄRKUS. Kui lahustunud Rilonaccept Regeneron on värvi muutnud või sisaldab osakesi, teatage sellest apteegile.

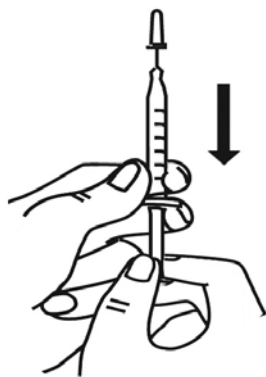


Joonis 8

10. Kõige parem on minna järgmise sammu juurde ja süstida ravim kohe pärast Rilonaccept Regeneroni pulbri lahustamist steriilses vees (lahustis). Vajaduse korral võib ravimit hoida toatemperatuuril ((20 kuni 25 °C) mitte enam kui 3 tundi. Hoida Rilonaccept Regeneroni valguse eest kaitstult.

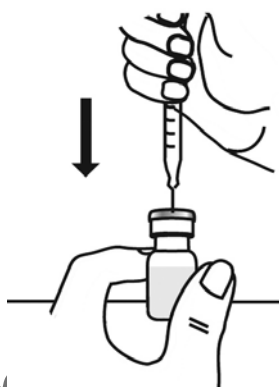
5. SAMM: Süsti ettevalmistamine

1. Hoidke viaali lahusega kindlal pinnal ja pühkige pulbriviaali pealt uue alkoholiga immutatud lapiga.
2. Avage pakend, mis sisaldab uut, steriilset, ühekordselt kasutatavat nõela. Avage pakend, mis sisaldab uut, ühekordselt kasutatavat süstalt. Kinnitage nõel kindlalt uue süstla külge, eemaldamata nõelakatet.
3. Hoidke süstalt ülespoole suunatult silmade kõrgusel. Nõelakatet eemaldamata tõmmake süstlakolbi tagasi kuni märgini, mis võrdub lahuse mahuga, mille arst on määranud teile süstimiseks, täites süstla õhuga (vt joonis 9).



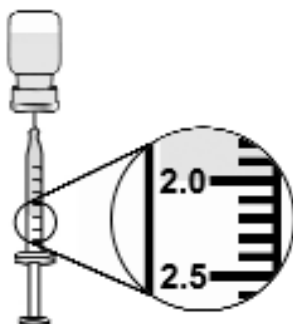
Joonis 9

4. Eemaldage nõelalt kate ja hoiduge ettevaatlikult nõela puudutamast. Hoidke viaal tasasel pinnal ja pistke nõel aeglaselt otse läbi korki. Suruge kolb alla ja süstige kogu õhk viaali (vt joonis 10).



Joonis 10

5. Hoidke viaali ühes käes ja süstalt teises ning keerake viaal ettevaatlikult alaspidi, nii et nõel on suunatud otse üles. Hoidke viaali silmade kõrgusel.
6. Hoidke nõela ots vedelikus ja tõmmake kolbi aeglaselt tagasi süstlal oleva tähiseni, mis vastab arsti poolt teile määratud ravimikogusele (vt joonis 11).



Joonis 11

7. Koputage ettevaatlikult süstlale, kuni õhumullid tõusevad süstla ülaossa. Seejärel vajutage aeglaselt ja õrnalt kolvile nii, et kogu õhk surutaks läbi nõela.
8. Kontrollige, kas süstlas on arsti poolt määratud ravimikogus.
9. Visake viaal ära torkekindlasse mahutisse, isegi kui viaali on jäänud veidi ravimit. Ärge kasutage Rilonacept Regeneroni viaali korduvalt.
10. Hoidke süstalt ja nõela käes süstimiseks valmis. Ärge puudutage nõela käega ega laske sel puutuda mõne pinna vastu. Jätkake süstimisega, nagu allpool 6. sammus kirjeldatud.

6. SAMM: Süstimine

1. Rilonacept Regeneroni süstitakse otse nahakihtide alusesse koesse. Seda ei tohi sattuda lihasesse, veeni ega arterisse.

Kuhu süstida

Naha tervise huvides süstige iga kord erinevasse kohta.

Süstekohtade vahetamine aitab ennetada ärritust ja võimaldab ravimil paremini imenduda. Kui teil on süstekohtade roteerimise kohta küsimusi, pöörduge oma arsti poole.

- Ärge süstige valuliku, punetava või kõvenenud nahaga piirkonda. Kui piirkond on valulik või kõvenenud, valige süstimiseks muu koht, kuni valulikkus või kõvenemine kaob.
- Rääkige arstile tekkivatest nahareaktsioonidest, sealhulgas punetusest, paistetusest ja naha kõvenemisest.
- Rilonacept Regeneroni võib süstida kõhu vasakule ja paremale küljele ning vasaku ja parema reie piirkonda. Kui teie teeb süsti keegi teine, võib süstimiseks kasutada ka vasakut ja paremat õlavart (vt joonis 12):

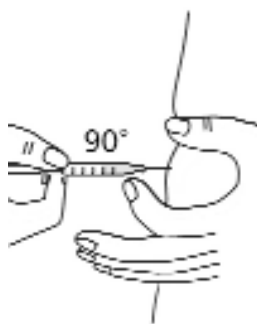
(Ärge süstige kuni 5 cm kaugusele nabast)



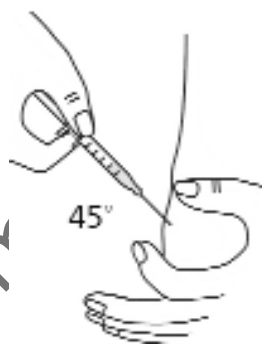
Joonis 12

2. Valige süstimiseks piirkond. Puhastage piirkonda ringjate liigutustega uue alkoholis immutatud lapiga. Alustage süstekoha keskelt ja liikuge sellest väljapoole. Laske alkoholil õhu käes täielikult kuivada. Ärge puudutage seda piirkonda uuesti enne süstimist.

3. Hoidke süstalt ühes käes nagu pliiatsit.
4. Süstimiseks pigistage puhastatud piirkonnas nahavolt õrnalt teise käega sõrmede vahele.
5. Pistke nõel kiire noolevisketaolise liigutusega (90° nurga all) otse nahasse (vt joonis 13a). Ärge vajutage kolbi alla nõela nahasse sisestamise ajal. Väikestel lastel ja inimestel, kellel on naha all vähe rasva, võib osutuda vajalikuks hoida süstalt ja nõela 45° nurga all (vt joonis 13b).



Joonis 13a (täiskasvanud)



Joonis 13b (väikesed lapsed, kõhnad patsiendid)

6. Kui nõel on täielikult nahas, laske nahavolt sõrmede vahelt lahti.
7. Hoidke süstalt vaba käega alumise otsa lähedalt kinni. Tõmmake kolbi ettevaatlikult tagasi. Kui süstlasse tuleb verd, on nõel sattunud veresoonda. Eemaldage nõel ning visake süstal ja nõel ära. Alustage uute vahenditega uuesti 1. sammust: „Süstamise ettevalmistamine“.
8. Kui verd ei ilmu, süstige kogu süstlas sisalduv ravim aeglaselt ja kindlalt, surudes kolvi lõpuni alla. Kogu annuse süstimisele võib kuluda kuni 30 sekundit.
9. Tõmmake nõel nahast välja ja hoidke steriilset marilappi mõni sekund süstekohal.
10. Ärge pange nõelale katet tagasi. Visake viaalid, kasutatud süstlad ja nõelad torkekindlasse mahutisse. Ärge mahutit korduvalt kasutage. Ärge visake viaale, nõelu ega süstlaid olmejäätmete hulka.
11. Hoidke torkekindlat mahutit lastele kättesaamatus kohas. Kui mahuti on ligikaudu kahe kolmandiku võrra täitunud, hävitage see arstilt või apteekrilt saadud juhiste kohaselt.

12. Alkoholiga immutatud kasutatud lapid võib visata ära koos olmejäätmetega.

Ravimil on müügiluba lõppenud

Järgnev informatsioon on mõeldud ainult meditsiinipersonalile või tervishoiutöötajale ja on ärarebitava lehenä:

Näidustus

Riloncept Regeneron on näidustatud raskekujuliste sümptomitega, krüopiriinist põhjustatud perioodiliste sündroomide (CAPS), sealhulgas perekondliku külmast tingitud autoinflammatoorse sündroomi (FCAS) ja Muckle'i-Wellsi sündroomi (MWS) raviks täiskasvanutel ja 12-aastastel või vanematel lastel.

Annustamine

Täiskasvanud

Täiskasvanutel võib ravi alustada küllastusannusega 320 mg. Annustamist tuleb jätkata 160 mg süstimisega üks kord nädalas. Riloncept Regeneroni ei tohi manustada sagedamini kui üks kord nädalas.

Pediaatriline populatsioon (12–17-aastased)

Ravi tuleb alustada küllastusannusega 4,4 mg/kg, kuni maksimaalse annuseni 320 mg. Annustamist tuleb jätkata üks kord nädalas süstiga 2,2 mg/kg, kuni maksimaalse annuseni 160 mg (vt tabel 1). Lastel annuseid tuleb lapse kasvades kohandada. Patsient või hooldaja peab enne annuse kohandamist pidama nõu raviarstiga. Lastel on kasutamise kogemus piiratud. Krüopiriinist põhjustatud perioodiliste sündroomide kliinilises programmis raviti 8 noorukit vanuses 12–17 aastat kliinilise programmi raames kuni 18 nädalat.

Pediaatriline populatsioon (kuni 12-aastased)

Riloncept Regeneroni kasutamise kohta krüopiriinist põhjustatud perioodiliste sündroomidega alla 12 aasta vanustel lastel andmed puuduvad, seetõttu seda ei soovitata kasutada selles pediaatrilises vanuserühmas.

Eakad (65-aastased ja vanemad)

Kättesaadavate andmete kohaselt ei ole vananedes annuse kohandamine vajalik. Kliinilised kogemused üle 65 aasta vanuste patsientidega on siiski piiratud, mistõttu on soovitatav olla nende ravimisel ettevaatlik.

Neerufunktsiooni kahjustus

Kerge, mõõduka või raske neerukahjustusega või lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Kliinilised kogemused nende patsientidega on siiski piiratud.

Maksafunktsiooni kahjustus

Riloncept Regeneroni kasutamist maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole uuritud.

Manustamisviis

Riloncept Regeneron on ette nähtud ainult subkutaanseks kasutamiseks. Ravim ei ole mõeldud intravenoosseks ega intramuskulaarseks kasutamiseks.

Täiskasvanute küllastusannus tuleb manustada kahe 2 ml subkutaanse süstina (kokku 320 mg rilonatsepti), mis manustatakse samal päeval erinevatesse kohtadesse. Järgmised annused manustatakse 2 ml (160 mg rilonatsepti) subkutaanse süstina üks kord nädalas.

Pediaatrilistele patsientidele manustatakse annus ühe või kahe (küllastusannusena) subkutaanse süstina, ühe süsti maksimaalne kogus on 2 ml.

Allpool tabelis 1 on esitatud selguse mõttes pediaatriliste patsientide iganädalasele süstile vastavad annusekogused.

Tabel 1: Riloncept Regeneroni annuse kogus (pärast lahjendamist) pediaatriliste patsientide

kehakaalu kohta vanuses 12–17 aastat

Kehakaalu vahemik (kg)	Annuse kogus (ml)
23,6 kuni 27,2	0,7
27,3 kuni 30,8	0,8
30,9 kuni 34,4	0,9
34,5 kuni 38,1	1
38,2 kuni 41,7	1,1
41,8 kuni 45,4	1,2
45,5 kuni 49,0	1,3
49,1 kuni 52,6	1,4
52,7 kuni 56,3	1,5
56,4 kuni 59,9	1,6
60,0 kuni 63,5	1,7
63,6 kuni 67,2	1,8
67,3 kuni 70,8	1,9
70,9 või rohkem	2

Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis. Mitte hoida sügavkülmas.

Hoida viaalid välispakendis valguse eest kaitstult.

Vajaduse korral võib ravimit hoida toatemperatuuril, kuid see tuleb 3 tunni jooksul pärast valmistamist ära kasutada, sest see ei sisalda säilitusaineid.

Valmistamis- ja manustamisjuhised

Valmistamisjuhised

Riloncept Regeneroni pulber tuleb enne manustamist lahustada aseptilisi võtteid kasutades 2,3 ml lahustiga (süstevesi).

2,3 ml lahust tuleb võtta lahustiviaalist, mis on kinnitatud otse 3 ml süstla külge, ning süstida seejärel lahustamiseks pulbrivialli, kasutades 13 mm 27-G nõela (valmislahuse lõpliku mahu 2,75 ml saavutamiseks). Lahustiga lahustamiseks kasutatud nõel ja süstal tuleb seejärel ära visata ja neid ei tohi kasutada subkutaanseks süstimiseks. Pärast lahusti lisamist tuleb viaali sisu lahustamiseks loksutada viaali ligikaudu ühe minuti jooksul ja lasta sellel seejärel üks minut seista. Saadud 80 mg/ml lahusest piisab kuni 2 ml väljavõtmiseks subkutaanseks manustamiseks.

Lahustatud lahus on viskoosne, läbipaistev ja värvitu või helekollane. Enne süstimist tuleb valmistatud lahust hoolikalt kontrollida värvimuutuste või osakeste sisaldumise suhtes. Kui lahus on muutnud värvi või sisaldab osakesi, ei tohi ravimit kasutada.

Manustamisjuhised

Soovitav annusekogus kuni 2 ml (160 mg) lahust tõmmatakse aseptilisi võtteid kasutades subkutaanseks süstimiseks välja uue 13 mm 27 G süstenõelaga, mis on kinnitatud uue 3 ml süstla külge.

Subkutaanse süstimise kohta, nt kõhu, reie või õlavarre piirkonnas tuleb kasutada rotatsiooni alusel. Mitte kunagi ei tohi süstida verevalumiga, punetavasse, valulikkude ega kõvenenud kohta.

Patsient või hooldaja peab manustama Rilonaccept Regeneroni algul kvalifitseeritud tervishoiutöötaja juhendamisel. Patsiendile antakse piisavalt juhiseid õigete süstimisvõtete kasutamiseks edaspidisel endale manustamisel ja määratakse kindlaks, kas ta on võimeline neid võtteid rakendama.

Hävitamine

Iga viaali võib kasutada ainult üheks annuseks. Pärast lahuse väljavõtmist tuleb viaal ära visata.

Patsientidele või nende hooldajatele tuleb anda juhiseid viaalide, nõelte ja süstalde õigeks hävitamiseks.

Ravimil on müügiluba lõppenud