

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Riloncept Regeneron 80 mg/ml, injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen injektiokuiva-ainetta sisältävä injektiopullo sisältää 220 mg rilonaseptia. Käyttövalmiiksi sekoittamisen jälkeen jokainen ml liuosta sisältää 80 mg rilonaseptia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

Injektiokuiva-aineen väri vaihtelee valkoisesta luonnonvalkoiseen.
Liuotin on kirkas, väritön liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Riloncept Regeneron on tarkoitettu vaikeita oireita aiheuttavien kryopyriiniin liittyvien periodisten oireyhtymien (CAPS), kuten familiaalisen kylmäurtikarian (FCAS/FCU[S]) ja Muckle-Wellsin oireyhtymän (MWS) hoitoon aikuisilla sekä 12-vuotiailla ja sitä vanhemmilla lapsilla.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon aloittaminen ja valvonta kuuluvat erikoislääkärille, jolla on kokemusta CAPS-oireyhtymien diagnosoinnista ja hoidosta.

Kun potilaalle on asianmukaisesti opetettu oikea injektiotekniikka, hän voi pistää Riloncept Regeneronia itse edellyttäen, että lääkäri on antanut siihen luvan ja että potilasta seurataan tarpeen mukaan.

Annostus

Aikuiset

Aikuisilla hoito aloitetaan 320 mg:n latausannoksella, minkä jälkeen hoito jatkuu viikoittaisella 160 mg:n annoksella. Riloncept Regeneronia ei tule antaa useammin kuin kerran viikossa.

12–17-vuotiaat

Hoito aloitetaan latausannoksella, jonka suuruus on 4,4 mg/kg, kuitenkin enintään 320 mg. Tämän jälkeen hoito jatkuu viikoittaisella annoksella, jonka suuruus on 2,2 mg/kg, kuitenkin enintään 160 mg (ks. Taulukko 1). Annosta tulee säätää, kun lapsi kasvaa. Potilasta tai tämän huoltajaa on neuvottava ottamaan yhteys hoitavaan lääkäriin ennen annoksen säätämistä. Tietoja Riloncept Regeneronin käytöstä lasten lääkkeenä on vähän. CAPS-potilailla tehdyssä kliinisessä ohjelmassa 8 iältään 12–17-vuotiaista potilasta sai hoitoa lääkkeellä enintään 18 kuukauden ajan.

Alle 12-vuotiaat

Tietoja Riloncept Regeneronin käytöstä alle 12-vuotiailla CAPS-potilailla ei ole. Käyttöä tällä ikäryhmällä ei siksi suositella.

Läikkäät potilaat (≥ 65 vuotta)

Saatavissa olevat tiedot viittaavat siihen, ettei annoksen säätäminen korkean iän vuoksi ole tarpeen. Kliininen kokemus yli 65-vuotiailla potilailla on kuitenkin rajallinen, minkä vuoksi suositellaan varovaisuutta (ks. kohta 5.1).

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen säätäminen ei ole tarpeen potilailla, joilla on lievä, kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta tai loppuvaiheessa oleva munuaissairaus. Kliininen kokemus tällaisilla potilailla on kuitenkin rajallinen.

Maksan vajaatoiminta

Rilonacept Regeneronia ei ole tutkittu potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta.

Antotapa

Rilonacept Regeneron annetaan vain ihon alle. Lääkettä ei saa antaa laskimoon tai lihakseen. Lääkevalmisteen käyttövalmiiksi sekoittaminen ennen antoa, ks. kohta 6.6.

Aikuisten latausannos annetaan kahtena 2 ml:n ihonalaisena injektiona (yhteensä 320 mg rilonaseptia) eri kohtiin samana päivänä. Tämän jälkeen annos on 2 ml (160 mg rilonaseptia) ihonalaisena injektiona kerran viikossa.

Lasten latausannos annetaan yhtenä tai kahtena ihonalaisena injektiona. Yhden injektion enimmäistilavuus on 2 ml.

Lasten viikoittaisten annosten suuruus kehonpainon mukaan on esitetty alla olevassa Taulukossa 1.

Taulukko 1: Rilonacept Regeneron-annoksen tilavuus (käyttövalmiiksi sekoittamisen jälkeen) kehonpainon mukaan 12–17-vuotiaille potilaille.

Painoväli (kg)	Annostilavuus (ml)
23,6–27,2	0,7
27,3–30,8	0,8
30,9–34,4	0,9
34,5–38,1	1
38,2–41,7	1,1
41,8–45,4	1,2
45,5–49,0	1,3
49,1–52,6	1,4
52,7–56,3	1,5
56,4–59,9	1,6
60,0–63,5	1,7
63,6–67,2	1,8
67,3–70,8	1,9
70,9 tai yli	2

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle (rilonasepti) tai apuaineille. Aktiiviset, vakavat infektiot (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Vakavat infektiot

Interleukiini-1:n (IL-1) estäminen voi heikentää immuunivastetta. Vakavia, hengenvaarallisia infektiota on melko harvinaisissa tapauksissa raportoitu Rilonacept Regeneronia saaneilla potilailla.

Avoimessa jatkotutkimuksessa yksi potilas sairastui bakteeriperäiseen aivokalvontulehdukseen ja kuoli. Rilonacept Regeneron -hoito tulee keskeyttää, jos potilaalle kehittyy vakava infektio. Hoitoa ei tule aloittaa potilailla, joilla on aktiivinen tai krooninen infektio (ks. kohta 4.3). Lääkärin on noudatettava varovaisuutta antaessaan Rilonacept Regeneronia potilaille, jotka ovat sairastaneet toistuvia infektiota tai joilla on infektiolle mahdollisesti altistavia perussairauksia.

Koska Rilonacept Regeneron heikentää tulehdusvastetta, on sairailta potilailla tarpeen huolellisesti poissulkea taustalla olevat infektiot.

Tuumorinekroositekijän (TNF) estäjät on yhdistetty latentin tuberkuloosin (TB) reaktivaatoriskin lisääntymiseen. Ei tiedetä, lisääkö myös IL-1-estäjien, kuten rilonaseptin, käyttö TB:n reaktivaation tai opportunististen infektioiden riskiä. Ennen Rilonacept Regeneron -hoidon aloittamista on varmistettava, ettei potilaalla ole aktiivista tai inaktiivista (latenttia) tuberkuloosia.

Yhdistelmät joita ei suositella

Rilonacept Regeneronin ja TNF-estäjien yhteiskäyttöä ei ole arvioitu kliinisissä tutkimuksissa. Erään toisen IL-1-estäjän käyttö yhdessä TNF-estäjän kanssa on yhdistetty vakavien infektioiden esiintyvyyden lisääntymiseen.

Rilonacept Regeneronia ei tule käyttää yhdessä TNF-estäjien kanssa lisääntyneen vakavien infektioiden riskin vuoksi (ks. kohta 4.5). Rilonacept Regeneronin samanaikaista käyttöä muiden IL-1-estäjien kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5).

Yliherkkyys

Vaikka Rilonacept Regeneron-hoitoon liittyviä yliherkkyysreaktioita ei todettu alkuperäisissä kliinisissä tutkimuksissa, lääkkeen antaminen on lopetettava välittömästi ja pysyvästi ja asianmukainen hoito aloitettava, mikäli yliherkkyysreaktioita ilmenee.

Vakavien yliherkkyysreaktioiden riskiä – mikä ei ole epätavallinen injisoitavien proteiinien yhteydessä – ei voida sulkea pois (ks. kohta 4.3).

Immunogeenisuus

Vasta-aineita rilonaseptin reseptorialueille havaittiin ELISA-menetelmällä 35 %:lla potilaista (19/55), joita hoidettiin kliinisessä tutkimuksessa vähintään 6 viikon ajan. Vasta-ainetoiminta ei korreloinut kliinisen tehokkuuden tai turvallisuuden kanssa.

Neutropenia

Neutropeniaa (absoluuttinen neutrofiilimäärä [ANC] $< 1,5 \times 10^9/l$) havaittiin yleisesti eräällä toisella IL-1-estäjällä toteutetun hoidon yhteydessä potilailla, joilla ei ollut CAPS-oireyhtymiä (potilasryhmä koostui nivelreumatauti-koista). Neutropeniaa havaittiin yleisesti myös nivelreumapotilailla, jotka saivat Rilonacept Regeneronia ihonalaisesti kliinisissä tutkimuksissa (ei hyväksytty käyttötarkoitus). Kellekään potilaista ei kehittynyt neutropeniaan liittyviä vakavia infektiota. Neutropeniaa on melko harvinaisissa tapauksissa havaittu CAPS-potilailla, mutta tutkimushenkilöiden määrät ovat olleet pieniä. Rilonacept Regeneron -hoitoa ei tule aloittaa potilailla, joilla on neutropenia. Neutrofiilimäärän laskeminen on suositeltavaa ennen Rilonacept Regeneron -hoidon aloittamista, 1–2 kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta sekä ajoittain tämän jälkeen, niin kauan kuin hoitoa kestää. Jos potilaalla ilmenee neutropeniaa, neutrofiilimäärää tulee seurata tarkkaan ja Rilonacept Regeneron -hoidon keskeyttämistä on harkittava.

Pahanlaatuiset kasvaimet

Rilonacept Regeneron-hoidon vaikutusta pahanlaatuisten kasvainten kehittymiseen ei tunneta. Immuunisalpaajahoido, Rilonacept Regeneron mukaan lukien, voi kuitenkin lisätä pahanlaatuisten kasvainten riskiä.

Rokotteet

Eläviä rokotteita ei tule antaa Rilonacept Regeneron-hoidon yhteydessä (ks. kohta 4.5). Ennen Rilonacept Regeneron-hoidon aloittamista sekä aikuis- että lapsipotilaiden tulee saada kaikki heille

suositellut tarkoituksenmukaiset rokotukset mukaan lukien pneumokokkrokote ja inaktivoitu influenssarokote.

Lipidiprofiilin muutokset

Potilaita tulee tarkkailla heidän lipidiprofiilinsa muutosten varalta, ja lääkettä on tarvittaessa annettava (ks. kohta 4.8).

NLRP3-geenin mutaatio

Kaikilla kliinisiin tutkimuksiin osallistuneilla potilailla oli vahvistettu NLRP3-geenin mutaatio. Tehokkuutta ei arvioitu potilailla, joilla ei ollut vahvistettua NLRP3-geenin mutaatiota.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Riloncept Regeneronin samanaikaista käyttöä minkään TNF-estäjän kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4), sillä erään toisen IL-1-salpaajan yhteiskäyttö TNF-estäjien kanssa on yhdistetty lisääntyneeseen vakavien infektioiden esiintyvyyteen.

Riloncept Regeneronin samanaikaista käyttöä muiden IL-1-estäjien kanssa ei ole tutkittu, eikä yhteiskäyttöä siksi suositella.

Lisääntyvä sytokiinin määrä kroonisten tulehdusten aikana estää CYP450-entsyymien muodostumista. Näin ollen voidaan olettaa, että IL-1:een sitoutuvat molekyylit, kuten rilonasepti, saattavat normalisoida CYP450-entsyymien muodostumisen. Tämä on kliinisesti merkittävää sellaisten CYP450-entsyymien substraattien kohdalla, joiden hoitoindeksi on kapea ja joiden annostus säädetään potilaskohtaisesti (esim. varfariini). Kun tämän tyyppistä lääkettä saavat potilaat aloittavat Riloncept Regeneron-hoidon, hoidon vaikutusta lääkkeen plasmapitoisuuteen on tarkkailtava ja lääkemannosta on säädettävä tarvittaessa.

Tietoja elävien rokotteiden vaikutuksesta tai niiden sekundaarisesta transmissiosta Riloncept Regeneronia saavilla potilailla ei ole. Eläviä rokotteita ei siksi tule antaa Riloncept Regeneron-hoidon yhteydessä, jollei niiden hyödyt selvästi ylitä rokottamisesta aiheutuvia riskejä. Mikäli rokottaminen elävillä rokotteilla on aiheellista Riloncept Regeneron-hoidon aloittamisen jälkeen, on suositeltavaa odottaa ainakin 6 viikkoa sekä viimeisen Riloncept Regeneron-injektion jälkeen että ennen seuraavaa injektiota (ks. kohta 4.4).

4.6 Fertiliteetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja rilonaseptin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläimillä tehdyissä reproduktiotoksisuustutkimuksissa ei ole todettu vaikutuksia hedelmällisyyteen tai sikiön morfologiaan; raskaana olevilla apinoilla tehdyssä tutkimuksessa ilmeni kuitenkin estrogeenitason laskua (ks. kohta 5.3). Riskiä sikiölle/äidille ei tunneta. Naisten on käytettävä tehokasta ehkäisy menetelmää Riloncept Regeneron-hoidon aikana ja jopa 6 viikon ajan viimeisestä annoksesta. Raskaana olevien tai raskaaksi haluavien naisten hoito on näin ollen aloitettava vasta huolellisen hyöty/riski-arvion jälkeen.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö rilonasepti ihmisen tai eläimen äidinmaitoon. Päätettäessä imetyksen jatkamisesta/lopettamisesta tai Riloncept Regeneron-hoidon jatkamisesta/lopettamisesta on otettava huomioon imetyksen hyöty lapselle sekä hoidon hyöty äidille.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Jotkut CAPS-oireyhtymiin liittyvät oireet saattavat heikentää ajokykyä tai koneiden käyttökykyä. Potilaiden, jotka kärsivät huimauksesta Rilonacept Regeneron -hoidon aikana, tulee odottaa kunnes oireet ovat hävinneet kokonaan, ennen kuin he ajavat tai käyttävät koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa suurin osa hoitoon liittyvistä haittavaikutuksista luokiteltiin injektiokohdan reaktioiksi. Vaiheen III tutkimuksessa tällaisia reaktioita ilmeni noin 50 %:lla potilaista. Raportoidut injektiokohdan reaktiot olivat vaikeusasteeltaan pääosin lieviä tai kohtalaisia, ja yksikään potilas ei lopettanut tutkimukseen osallistumista niiden vuoksi.

Rilonacept Regeneronin aiheuttamat haittavaikutukset vaiheiden II ja III tutkimuksissa yhteensä 109 potilaalla, joista jotkut saivat hoitoa yli 2 vuoden ajan, on esitetty alla seuraavien esiintymistiheysluokitusten mukaan: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$).

Pienen potilasmäärän vuoksi haittavaikutukset luokitellaan ”yleisiksi”, jos niitä raportoitiin vähintään kahdella potilaalla.

Taulukko 2: Rilonacept Regeneron-hoidon haittavaikutukset CAPS-potilailla*

Elinjärjestelmä (MedDRA-luokitus)	Haittavaikutus	Esiintymistiheys
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Injektiokohdan reaktiot, esim. punoitus, mustelmat, kutina, turvotus, tulehdus, kipu, dermatiitti, edeema, vesirakkulainen nokkosihottuma.	hyvin yleinen
	Väsytys	yleinen
Infektiot	Ylähengitystieinfektiot, sinuiitti	hyvin yleinen
	Bronkiitti, gastroenteriitti, virusinfektiot, iho-, silmä- ja korvainfektiot, keuhkokuume	yleinen
	Bakteeriperäinen meningiitti	melko harvinainen
Tutkimukset	Eosinofiilien määrän väheneminen	yleinen
Hermosto	Päänsärky	hyvin yleinen
	Heitehuimaus	yleinen
Verisuonisto	Hypertensio, kasvojen punoitus	yleinen
Kuulo ja tasapainoelin	Huimaus	yleinen
Silmät	Iritiitti	melko harvinainen
Psyykkiset häiriöt	Ahdistus, unettomuus	yleinen
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys	yleinen

Infektiot

Avaintutkimuksen A-osan aikana (ks. kohta 5.1) Rilonacept Regeneronia saaneiden potilaiden raportointien – ja tutkijoiden arvion mukaan hoitoon liittyvien – infektioiden tiheys (9 %) oli suurempi kuin lumeryhmällä (0 %). B-osassa (satunnaistettu lääkkeen lopettaminen), infektiotiheys oli melko

samanlainen Rilonacept Regeneronia saavilla (0 %) ja lumeryhmän potilailla (4 %). Tutkimuksen A-osa aloitettiin talvikuukausina, kun taas B-osa toteutettiin pääosin kesäkuukausina.

Useita eri potilasryhmiä käsittävissä lumekontrolloiduissa tutkimuksissa, joihin osallistui yhteensä 336 rilonaseptihoitoa saanutta potilasta ja 165 lumelääkettä saanutta potilasta, infektiotiheys oli rilonaseptia saavilla 6,8 % (0,44 infektiota potilasaltistusvuotta kohti) ja lumelääkettä saavilla 3 % (0,19 infektiota potilasaltistusvuotta kohti).

Vakavat infektiot

CAPS-potilailla tehdyssä avoimessa tutkimuksessa yksi potilas kuoli saatuaan sinuiitin ja bakteeriperäisen (*Streptococcus pneumoniae*) meningiitin.

Aikuisen Stillin tautia sairastavilla potilailla tehdyssä tutkimuksessa yhdelle potilaalle kehittyi *Mycobacterium intracellulare* -bakteerin aiheuttama infektio kyynärpäähän nivelensisäisen glukokortikoidiruiskeen ja sitä seuranneen paikallisen, epäillylle mykobakteerilähteelle altistumisen jälkeen. Polymyalgia rheumaticaa sairastavilla potilailla tehdyssä tutkimuksessa yhdelle potilaalle kehittyi bronkiitti ja sinuiitti, mikä johti sairaalahoitoon.

Veri ja imukudos

Avaintutkimuksen ensimmäisessä lumekontrolloidussa osassa Rilonacept Regeneronia saaneiden potilaiden keskimääräinen hemoglobiiniarvo nousi ja keskimääräiset neutrofiili- ja trombosyyttiarvot laskivat. Muutoksia ei pidetty kliinisesti merkittävänä, ja niiden mahdolliseksi syyksi arveltiin CAPS-oireyhtymille ominaisen kroonisen tulehdustilan lievittymistä sekä siihen liittyvää akuutin vaiheen vasteen heikentymistä.

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

CAPS-potilailla yleisimmin ja yhdenmukaisimmin raportoidut hoitoon liittyvät haittavaikutukset olivat injektiokohdan reaktiot, kuten punoitus, turvotus, kutina ja mustelman syntyminen. Useimmat injektiokohdan reaktiot kestivät yhdestä kahteen päivään. Yhtäkään injektiokohdan reaktiota ei CAPS-potilailla tehdyissä tutkimuksissa arvioitu vakavaksi, eikä yksikään potilas keskeyttänyt tutkimukseen osallistumista injektiokohdan reaktion takia.

Immunogeenisuus

Rilonacept Regeneronia kliinisissä tutkimuksissa saaneilla CAPS-potilailla havaittiin ELISA-menetelmällä vasta-aineita rilonaseptin reseptorialueille. Yhdeksältätoista 55 potilaasta (35 %), jotka olivat saaneet Rilonacept Regeneronia ainakin 6 viikon ajan, löytyi hoidosta johtuvia sitovia vasta-aineita ainakin kerran. Näistä 19 potilaasta 7 sai positiivisen tuloksen viimeisellä koekerralla (tutkimuksen avoimen jatko-osan viikolla 18 tai 24). Lisäksi 5 potilaalta löytyi neutralisoivia vasta-aineita ainakin kerran. Vasta-ainetoiminta ei korreloinut hoidon tehokkuuden tai turvallisuuden kanssa.

Nämä tiedot heijastavat rilonaseptin vasta-aineille positiivisen testituloksen saaneiden potilaiden osuutta tietynä menetelmällä mitattuna. Tiedot ovat erittäin riippuvaisia menetelmien herkkyydestä ja spesifisyydestä. Useat tekijät voivat vaikuttaa mittausmenetelmällä saatuun tulokseen vasta-aineiden esiintyvyydestä. Näitä ovat esimerkiksi menetelmän herkkyys ja spesifisyys, näytteiden käsittely, muu samanaikainen lääkitys sekä taustalla oleva sairaus. Näistä syistä rilonaseptin vasta-aineiden esiintyvyyden vertaaminen muiden valmisteiden vasta-aineiden esiintyvyyteen voi olla harhaanjohtavaa.

Lipidiprofiilin muutokset

Kolesteroli- ja lipidiarvot saattavat laskea potilailla, joilla on krooninen tulehdustila. Rilonacept Regeneronia saaneiden CAPS-potilaiden keskimääräiset arvot nousivat 6 viikon avoimen hoitajakson aikana seuraavasti lähtöarvoihin nähden: kokonaiskolesteroli 19 mg:lla/dl, HDL-kolesteroli 2 mg:lla/dl, LDL-kolesteroli 10 mg:lla/dl ja triglyseridit 57 mg:lla/dl. Lääkärin tulee seurata potilaiden lipidiprofiilia (esim. 2–3 kuukauden hoidon jälkeen) ja tarvittaessa harkita lipidejä alentavan lääkityksen määräämistä kardiovaskulaaristen riskitekijöiden ja ajankohtaisten suositusten mukaan.

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksia ei ole raportoitu. Valmisteen suurinta turvallista annosta ei ole määritetty.

Eräs toinen potilasryhmä sai Rilonasept Regeneronia laskimonsisäisesti jopa 2 000 mg:n kuukausiannoksina jopa 6 kuukauden ajan, ja annokset olivat yleisesti ottaen hyvin siedettyjä. Artroosipotilailla tehdyssä tutkimuksessa yhdelle potilaalle kehittyi ohimenevä neutropenia (absoluuttinen neutrofiilimäärä $< 1 \times 10^9/l$) erittäin suuren annoksen (2 000 mg) jälkeen. Kliinisissä tutkimuksissa jopa 320 mg:n suuruisia maksimiviikkoannoksia on annettu ihonalaisesti jopa noin 2 vuoden ajan tai kauemmin pienille määriille CAPS-potilaita ja jopa 6 kuukauden ajan nivelreumapotilaille ilman merkkejä annostelua rajoittavasta toksisuudesta.

Yliannostustapauksissa on suositeltavaa tarkkailla potilasta hättävien vaikutusten merkkien tai oireiden varalta sekä aloittaa symptomaattinen hoito välittömästi tarvittaessa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: interleukiinin estäjät, ATC-koodi: L04AC04.

Tämän lääkevalmisteen myyntilupa on myönnetty poikkeuksellaisilla perusteilla. Se tarkoittaa, että lääkevalmistesta ei ole ollut mahdollista saada täydellistä tietoa johtuen sairauden harvinaisuudesta. Euroopan lääkevirasto (EMA) arvioi vuosittain uuden tiedon ja tarvittaessa päivittää valmisteyhteenvetön.

Vaikutusmekanismi

Rilonasepti on dimeerinen fuusioproteiini, joka koostuu ihmisen tyypin I interleukiini-1-reseptorin (IL-1RI) ekstrasellulaaristen osien ligandeja sitovista domeeneista ja IL-1-reseptorin lisäproteiinista (IL-1RAcP), jotka on liitetty ihmisen IgG1-molekyylin Fc-osaan. Rilonasepti sitoutuu IL-1-sytokiiniin ja estää sen toimintaa. Lääkeaine sitoo sekä IL-1 β - että IL-1 α -proteiinit, jotka ovat tärkeimmät tulehdusta edistävät sytokiinit monien tulehdussairauksien yhteydessä. Rilonasepti sitoo myös endogeenistä IL-1-reseptorin salpaajaa (IL-1RA), mutta pienemmällä affiniteetillä kuin IL-1 β - ja IL-1 α -proteiineja.

Farmakodynaamiset vaikutukset

CAPS-potilailla, joilla oli kontrolloimatonta IL-1 β -ylituotantoa, vaste kliinisissä tutkimuksissa saatua rilonaseptihoitoon oli nopea: parametrit, kuten C-reaktiivinen proteiini (CRP), seerumin amyloid A (SAA), leukosytoosi ja koholla olevat trombosyytit, palautuivat pian normaaleiksi.

Kliininen teho ja turvallisuus

Rilonaseptin turvallisuus ja tehokkuus CAPS-oireyhtymien hoidossa familiaalista kylmäärtikariaa (FCAS/ECU[S]) ja Muckle-Wellsin oireyhtymää (MWS) sairastavilla potilailla osoitettiin satunnaistetussa, lumekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa, joka toteutettiin kahdessa peräkkäisessä osassa (A ja B) samoilla koehenkilöillä. Tutkimuksen aikana tehokkuutta arvioitiin 47:llä potilaalla, joista 44 oli saanut FCAS-diagnoosin ja 3 MWS-diagnoosin. Tutkimuksen avoimeen jatko-osaan, jossa arvioitiin tehokkuutta, osallistui 12 uutta potilasta: 8 aikuista FCAS-diagnoosin saanutta potilasta ja 4 iältään 13–16-vuotiasta FCAS-diagnoosin saanutta potilasta, joista yhdellä oli myös MWS. Avoimeen jatko-osaan, jossa ei arvioitu tehokkuutta, osallistui vielä 4 uutta, 12–17-vuotiasta potilasta, joilla kaikilla oli FCAS. Tehokkuutta ei arvioitu potilailla, joilla ei ollut vahvistettua NLRP3/CIAS1-geenin mutaatiota.

Tutkimuksen A-osa oli 6 viikon pituinen satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu jakso, jossa rilonaseptia arvioitiin 160 mg:n viikoittaisena annoksena 320 mg:n latausannoksen jälkeen. Heti A-osan jälkeen potilaat aloittivat B-osan, joka koostui 9 viikon yksöissokkoutetusta jaksosta, jossa

kaikki potilaat saivat 160 mg:n annoksen rilonaseptia viikossa, sekä 9 viikon kaksoissokkoutetusta jaksosta, jossa potilaat satunnaistettiin joko jatkamaan 160 mg:n rilonasepti-viikkoannoksia tai saamaan lumelääkettä. Tämän jälkeen potilaat saivat mahdollisuuden osallistua 24 viikon pituiseen avoimeen jatko-osaan, jossa kaikille annettiin 160 mg:n annos rilonaseptia viikossa.

Potilailla oli kyselylomake, johon he merkitsivät päivittäin vaikeusasteen (0 / ei oireita – 10 / erittäin vakava) seuraaville viidelle CAPS-oireyhtymien merkeille ja oireille: nivelkipu, ihottuma, kuumeen tunne / vilunväristykset, silmien punoitus/kipu ja väsymys. Tuloksia analysoitiin tarkastelemalla keskimääräisten oirepisteiden muutosta lähtötasolta tutkimuksen loppuun.

Keskimääräisten oirepisteiden muutokset tutkimuksen satunnaistetun, lumekontrolloidun A-osan aikana sekä tutkimuksen B-osan satunnaistetun, lumekontrolloidun jakson (satunnaistettu lääkkeen lopettaminen) aikana on esitetty Taulukossa 3. A-osassa rilonaseptia saaneiden potilaiden keskimääräiset oirepisteet laskivat 84 %:lla ja lumelääkettä saaneiden 13 %:lla ($p < 0,0001$). B-osan satunnaistetussa, lumekontrolloidussa jaksossa keskimääräiset oirepisteet nousivat enemmän lumelääkettä saavilla kuin rilonasepti-hoitoa jatkavilla potilailla.

Parannuksia avainoireiden pisteissä nähtiin useimmilla potilailla yhden päivän sisällä rilonasepti-hoidon aloittamisesta. Kaikilla viidellä yhdistetyn tuloksen osa-alueella rilonaseptia saaneet potilaat kokivat suuremman parannuksen kuin lumelääkettä saaneet potilaat.

”Pahaoireisten” päivien (”pahaoireisiksi” määriteltiin ne päivät, jolloin keskimääräiset oirepisteet olivat yli 3) keskilukumäärä rilonaseptia saavilla potilailla oli hoitoa edeltäneenä, 21 päivän pituisena lähtötasojaksena 8,6 ja tutkimuksen A-osan loppujaksona 0,1. Lumeryhmän vastaavat luvut olivat 6,2 ja 5,0 ($p < 0,0001$ lumehoitoon verrattuna).

Merkittävästi suurempi osa rilonasepti-ryhmän potilaista kuin lumeryhmän potilaista koki yhteistuloksen parantuvan lähtötasoon verrattuna ainakin 30 %:lla (96/29 %), ainakin 50 %:lla (87/8 %) ja ainakin 75 %:lla (70/0 %) ($p < 0,0001$).

Sekä A- että B-osassa lääkärin ja potilaan yleisarvio sairauden aktiivisuudesta sekä potilaan arvio siitä, kuinka paljon sairaus rajoitti hänen päivittäistä toimintaansa, paranivat rilonaseptia saavilla potilailla merkittävästi verrattuna lumeryhmään.

C-reaktiivisen proteiinin (CRP) keskimääräiset arvot alenivat lähtötasoon verrattuna merkittävästi rilonaseptia saavilla potilailla, kun taas lumeryhmän potilailla ei muutosta tapahtunut. Rilonasepti johti myös seerumin amyloidi A:n (SAA) merkittävään laskuun normaalialueen ulkopuolella olleelta lähtötasolta takaisin normaalialueelle.

Tutkimuksen avoimen jatko-osan aikana vähentyneet keskimääräiset oirepisteet sekä alentuneet seerumin CRP- ja SAA-arvot säilyivät jopa vuoden ajan.

Taulukko 3: Keskimääräiset oirepisteet aikuisilla (18-vuotiailla ja sitä vanhemmilla)

A-osa	Lumelääke (n = 24)	Rilonasepti (n = 23)	B-osa	Lumelääke (n = 23)	Rilonasepti (n = 22)
Hoitoa edeltävä lähtötasojakso (viikot -3–0)	2,4	3,1	Aktiivinen rilonasepti-lähtötasojakso (viikot 13–15)	0,2	0,3
Loppujakso (viikot 4–6)	2,1	0,5	Loppujakso (viikot 22–24)	1,2	0,4
Keskimääräinen muutos lähtötasolta A-osan loppuun	-0,3	-2,6*	Keskimääräinen muutos lähtötasolta B-osan loppuun	0,9	0,1**
P-arvo ryhmäsisäiselle lähtötason jälkeisen muutoksen vertailulle	EM	p < 0,0001	P-arvo ryhmäsisäiselle lähtötason jälkeisen muutoksen vertailulle	p < 0,0001	EM

* p < 0,0001, rilonaseptin ja lumelääkkeen vertailu

** p < 0,001, rilonaseptin ja lumelääkkeen vertailu

EM = ei merkittävä

Tehokkuusarvio ikäryhmän ja diagnoosin mukaan saatiin vertaamalla kunkin potilasryhmän avainoireiden keskimääräisiä päivittäisiä pisteitä 24 viikon pituisen avoimen jatko-osan lopussa saman potilasryhmän avainoireiden keskimääräisiin päivittäisiin pisteisiin lähtötasolla. Tulokset on esitetty erikseen tutkimuksen osaan A ja suoraan avoimeen jatkotutkimukseen osallistuneiden aikuisten osalta; suoraan avoimeen jatkotutkimukseen osallistuneita neljää nuorta koskevat tulokset on esitetty yksitellen.

Taulukko 4: Avainoireiden pisteet iän ja diagnoosin mukaan 24 viikon avoimen jatko-osan jälkeen

Potilasryhmä	Ikäryhmä (potilaiden alin ja ylin ikä)	Diagnoosi	Avainoireiden keskimääräiset päivittäiset pisteet lähtötasolla	Avainoireiden keskimääräiset päivittäiset pisteet viikolla 24	Alentuminen lähtötasosta
A-osaan osallistuneet aikuiset	18–64 (24, 63)	FCAS n = 31	2,9	0,7	75,9 %
	≥ 65 (67, 78)	FCAS n = 10	2,4	0,4	77,3 %
	18–64 (22, 45)	MWS n = 3	3,3	0,2	90,5 %
Avoimeen jatko-osaan osallistuneet aikuiset	18–64 (18, 56)	FCAS n=8	2,3	0,2	93,0 %
Avoimeen jatko-osaan osallistuneet nuoret potilaat	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 Farmakokinetiikka

Rilonaseptin biologisen hyötyosuuden ihonalaisen injektion jälkeen arvioidaan olevan noin 50 %.

Keskimääräinen vakaan tilan minimipitoisuus CAPS-potilailla oli noin 24 µg/ml, kun rilonaseptia oli annettu ihonalaisesti viikoittaisina 160 mg:n annoksina enintään 48 viikon ajan. Vakaa tila näytettiin saavutettavan enintään 6 viikossa.

Taulukko 5: Rilonaseptin vakaan tilan farmakokinetiikka¹.

Parametri	Arvo ²
C _{max} (mg/l)	31,5
AUC (mg/l/vrk)	198
CL/F (l/vrk)	0,808
Terminaalinen t _{1/2} (vrk)	7,72

¹ Perustuu farmakokineettiseen mallinnukseen.

² Esitetyt arvot ovat derivoituja.

Erityispopulasryhmät

Farmakokineettisiä tietoja maksan vajaatoimintaa sairastavilta potilailta ei ole. Rilonaseptin eliminaation, kuten muiden suurten proteiinien eliminaation, uskotaan tapahtuvan proteolyttisen katabolian ja kohdevälitteisen puhdistuman kautta. Näin ollen maksan vajaatoiminnan ei uskota vaikuttavan rilonaseptin farmakokinetiikkaan kliinisesti merkittävällä tavalla.

Loppuvaiheessa olevaa munuaissairautta sairastavilla potilailla tehdyn yhden annoksen tutkimuksen tulokset osoittivat, että rilonaseptin eliminoitumisnopeus ei hidastunut. Renaalista eliminaatiota ei tästä syystä pidetä merkittävänä rilonaseptin puhdistuman kannalta. Annosta ei tarvitse säätää potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt.

Iän, sukupuolen tai kehonpainon vaikutusta rilonaseptille altistukseen ei ole varta vasten tutkittu. Kliinisestä tutkimuksesta saatujen rajallisten tietojen mukaan vakaan tilan minimipitoisuudet olivat samankaltaisia mies- ja naispuolisilla potilailla. Iällä (26–78 vuotta) ja kehonpainolla (50–120 kg) ei näyttänyt olevan merkittävää vaikutusta rilonaseptin minimipitoisuuksiin. Rodun vaikutusta ei pystytty arvioimaan, sillä CAPS-potilailla tehtyihin kliinisiin tutkimuksiin osallistui vain kaukasialaisen rodun edustajia, mikä heijastaa taudin esiintyvyyttä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Reproduktiotoksisuutta on arvioitu eläinkokeilla. Hiirillä rilonaseptin analogi ei vaikuttanut hedelmällisyyteen. Rilonaseptin vaikutuksia alkion ja sikiön kehitykseen tutkittiin apinoilla, jotka saivat jopa nelinkertaisia annoksia ihmisannokseen verrattuna. Eläimillä havaittiin β-estradiolitasojen laskua, mutta havainnon kliinistä merkittävyyttä ei tiedetä. Pre- ja postnataalista reproduktiotoksisuutta arvioineessa tutkimuksessa, jossa hiirille annettiin rilonaseptin analogia ihonalaisesti 20 mg:n, 100 mg:n ja 200 mg:n annoksina/kg kolme kertaa viikossa (korkein näistä annoksista on noin 6 kertaa suurempi kehon pinta-alaan nähden kuin ihmisten saama 160 mg:n ylläpitoannos), ei havaittu hoitoon liittyviä vaikutuksia.

Genotoksisuustutkimuksia tai pitkiä eläintutkimuksia rilonaseptin mahdollisen mutageenisuuden tai karsinogeenisuuden arvioimiseksi ei ole tehty.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Injektiokuiva-aine

Glysiini

Arginiinihydrokloridi

Histidiini

Histidiinihydrokloridimonohydraatti

Polyetyleeniglykoli 3350

Sukroosi

Liuotin

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

Injektiopullo

2 vuotta.

Käyttövalmiiksi sekoitettu liuos

Mikrobiologisen turvallisuuden näkökulmasta käyttövalmis liuos tulisi käyttää mahdollisimman nopeasti, korkeintaan 3 tunnin sisällä sekoittamisesta, sillä valmiste ei sisällä säilöntäaineita. Mikäli liuosta ei käytetä heti, säilytysaika ja säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla. Säilytysaika 2-8 °C:een lämpötilassa ei saa ylittää 24 tuntia.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäätä.

Pida injektiopullot ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Lääkevalmisteen säilytys käyttövalmiiksi sekoittamisen jälkeen, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Kuiva-ainetta sisältävä injektiopullo

20 ml:n läpinäkyvä, tyypin I lasinen injektiopullo, jossa kumitulppa ja lakattu alumiinisinetti. Yksi injektiopullo sisältää 220 mg rilonaseptia.

Liuotinta sisältävä injektiopullo

LDPE-injektiopullo, joka sisältää 5 ml injektionesteisiin käytettävää vettä.

Jokaiseen pakkaukseen kuuluu:

4 injektiokuiva-ainetta sisältävää injektiopulloa

4 liuotinta sisältävää injektiopulloa

8 kertakäyttöistä 3 ml:n ruiskua

8 kertakäyttöistä 27 gaugen, 13 mm:n neulaa.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Valmistusohjeet

Ennen antamista Riloncept Regeneron-injektiokuiva-aineeseen sekoitetaan aseptista menetelmää käyttäen 2,3 ml liuotinta (injektionesteisiin käytettävää vettä).

Liuotin (2,3 ml) vedetään liuotinta sisältävästä injektiopullosta 3 ml:n ruiskuun, joka kiinnitetään suoraan injektiopulloon. Tämän jälkeen liuotin ruiskutetaan injektiokuiva-ainetta sisältävään injektiopulloon 27 gaugen, 13 mm:n neulan avulla (jolloin lopullisen, käyttövalmiin liuoksen tilavuudeksi saadaan 2,75 ml). Ruisku ja neula, joilla liuotin siirretään injektiokuiva-ainetta sisältävään injektiopulloon, tulee heittää pois siirtämisen jälkeen; niitä ei saa käyttää ihonalaisen injektion antamiseen. Kun liuotin on lisätty, injektiopullon sisältö sekoitetaan ravistamalla pulloa noin minuutin ajan, minkä jälkeen sisällön annetaan asettua minuutin ajan. Valmis, rilonaseptia 80 mg/ml sisältävä liuos riittää tilavuudeltaan enintään 2 ml:n ihonalaiseen injektioon.

Käyttövalmiiksi sekoitettu liuos on sakeaa, kirkasta ja väritöntä tai vaalean keltaista. Ennen ruiskuttamista liuos tulee tarkistaa huolella poikkeavan värin tai liukenemattoman aineksen varalta. Jos poikkeavaa väriä tai liukenematonta ainesta havaitaan, liuosta ei saa käyttää.

Anto-ohjeet

Suositeltu määrä liuosta ihonalaista injektiota varten, enintään 2 ml (160 mg), tulee vetää aseptista menetelmää käyttäen uuden 27 gaugen, 13 mm:n neulan läpi uuteen 3 ml:n ruiskuun.

Injektiokohtia, kuten vatsaa, reisiä tai olkavarsia, tulee vuorotella. Injektioita ei koskaan tule antaa kohtiin, joissa on mustelma, tai jotka punoittavat, aristavat tai tuntuvat kovilta.

Ensimmäistä potilaan tai huoltajan suorittamaa Riloncept Regeneron-injektiota tulee valvoa hoitoalan ammattilainen. Hoitoalan ammattilaisen tulee opettaa potilaalle/huoltajalle oikea injektiotekniikka itselääkitystä varten sekä varmistaa, että tämä omaksuu sen.

Hävittäminen

Yhtä injektiopulloa tulee käyttää vain yhteen annokseen. Liuoksen vetämisen jälkeen injektiopullo on hävitettävä.

Potilaiden tai heidän huoltajiensa on saatava ohjeet siitä, kuinka injektiopullot, neulat ja ruiskut hävitetään asianmukaisesti.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Regeneron UK Limited
40 Bank Street
E14 5DS London
Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/582/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 23. lokakuuta 2009

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta

<http://www.ema.europa.eu/>.

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

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

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

• Erän virallinen myyntiin päästäminen

Direktiivin 2001/83/EY artiklan 114 mukaisesti erän virallinen myyntiin päästäminen on suoritettava kansallisessa valvontalaboratoriossa tai muussa viranomaisen tähän tarkoitukseen hyväksymässä laboratoriossa.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

Myyntiluvan haltijan (MAH) on varmistettava, että kaikki lääkärit, joiden oletetaan määräävän/käyttävän Rilonacept Regeneronia, saavat ennen valmisteen lanseerausta tietopaketin, joka sisältää seuraavat osat:

- Valmisteyhteenvedo
- Lääkäreille tarkoitettuja tietoja
- Potilaille tarkoitettu turvallisuuskortti

Lääkäreille tarkoitettujen tietojen tulee sisältää seuraavat tärkeät kohdat:

- Vakavien infektioiden riski mukaan lukien opportunistiset bakteeri-, virus- ja sieni-infektiot Rilonacept Regeneronia saavilla potilailla
- Infektioon liittyvien akuuttien reaktioiden riski
- Tarve asianmukaisten menetelmien opettamiseen potilaalle itselääkitystä varten silloin, kun potilas on halukas ja kykenevä siihen, sekä ohjeet hoitoalan ammattilaisille siitä, kuinka antovirheet tulee raportoida
- Tunnistettu tai mahdollinen immunogeenisuuden riski, joka saattaa johtaa immuunivälitteisiin oireisiin
- Tarve hoitoalan ammattilaisten suorittamaan vuosittaiseen kliiniseen arvioon potilaan mahdollisesti lisääntyneestä pahanlaatuisten kasvainten kehittymisen riskistä
- Tarve neutrofiilien määrän laskemiseen ennen hoidon aloittamista, 1–2 kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta sekä ajoittain tämän jälkeen niin kauan kuin Rilonacept Regeneron-hoitoa kestää, koska Rilonacept Regeneron-hoitoa ei saa aloittaa potilailla, joilla on neutropenia
- Tarve potilaiden seurantaan lipidiprofiilin muutosten varalta

- Rilonacept Regeneronin tuntematon turvallisuusprofiili raskaana olevilla ja imettävillä naisilla, ja siten tarve keskustella riskeistä potilaiden kanssa, jos he tulevat tai suunnittelevat tulevansa raskaaksi
- Potilaan asianmukainen neuvominen ja mahdollisten yhteisvaikutusten seuranta rokotusten yhteydessä
- Mahdollisuus ottaa potilaita mukaan rekisteritutkimukseen pitkän aikavälin tehokkuus- ja turvallisuustietojen keräämisen edistämiseksi
- Potilaan turvallisuuskortin tarkoitus ja käyttö

Lääketurvajärjestelmä

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että myyntilupahakemuksen moduulissa 1.8.1

lääketurvajärjestelmä on olemassa ja toiminnassa ennen lääkevalmisteen markkinoille tuloa ja niin kauan kuin valmiste on markkinoilla.

Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on tehtävä lääketurvasuunnitelmassa ja tehon seurantasuunnitelmassa kuvatut lääketurvatoimet siten kuin ne on esitetty myyntiluvan moduulissa 1.8.2 riskinhallintasuunnitelmassa sekä kaikissa ihmislääkevalmistekomitean (CHMP) hyväksymissä RMP:n myöhemmissä päivityksissä.

CHMP:n ihmisille tarkoitettujen lääkevalmisteiden riskinhallintajärjestelmiä koskevan ohjeen mukaisesti päivitetty RMP:t tulee toimittaa samanaikaisesti seuraavan määräaikaisen turvallisuuskatsauksen (PSUR) kanssa.

Lisäksi päivitetty RMP tulee toimittaa:

- Kun saadaan uutta tietoa, jolla saattaa olla vaikutusta nykyiseen turvallisuusselosteeseen (Safety Specification), lääketurvasuunnitelmaan tai riskiminimointitoimiin
- 60 päivän kuluessa merkittävän (lääketurvatoimintaan tai riskien minimointiin liittyvän) tavoitteen saavuttamisesta
- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä.

PSUR:t

Lääkevalmisteen PSUR-syklin tulee muodattaa puolivuositista sykliä, kunnes CHMP sopii toisin.

- **LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISEEN JA TEHOKKAASEEN KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Ei sovelleta.

- **VELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ**

Myyntiluvan haltijan tulee mainittuun määräaikaan mennessä toteuttaa seuraavat toimenpiteet:

Kuvaus	Määräaika
Myyntiluvan haltija toimittaa päivitetyn riskinhallintasuunnitelman (RMP), joka kuvaa riittävällä tavalla lisälääketurvatoimet, joissa suoritetaan embryofetaalinen kehitystoksisuustutkimus jaavanmakakeilla sikiövaurioiden mahdollisen riskin tutkimiseksi edelleen.	Kuukauden sisällä komission päätöksestä tiedottamisen jälkeen

- **ERITYISVELVOITE POIKKEUKSELLISIN PERUSTEIN MYÖNNETTYÄ MYYNTILUPAA VARTEN TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ**

Myyntiluvan haltijan tulee tämän myyntiluvan poikkeuksellisuuden vuoksi ja asetuksen (EY) N:o 726/2004 14 artiklan 8 kohdan perusteella toteuttaa seuraavat toimenpiteet mainittuun määräaikaan mennessä:

Kuvaus	Määräpäivä
Myyntiluvaa haltijaa pyydetään toimittamaan säännöllistä turvallisuus- ja tehokkuustietoa sekä aikuisten että lasten kansainvälisestä rekisteristä. Lapsipotilaiden rajallinen määrä kliinisissä tutkimuksissa sekä tiedon puuttuminen pitkän aikavälin IL-1β-suppression vaikutuksesta ovat ongelmia CAPS-oireyhtymien harvinaisuuden vuoksi. Rekisteristä tulee edelleen jatkuvasti kerätä lapsia koskevia turvallisuus- ja tehokkuustietoja; etenkin tietoja, jotka koskevat infektioriskiä ja mahdollista immuunivasteiden, kuten rokotevasteen, sekä kasvun heikentymistä. Lisäksi Myyntiluvan haltijaa pyydetään arvioimaan tapauksia, joissa tehokkuus on heikentynyt, ja selvittämään johtuuko heikentyminen PK/PD-parametrien muutoksista ajan kuluessa vai vasta-ainetuotannosta. Myyntiluvan haltijan on toimitettava tietoja rekisteriin liitettyjen potilaiden määristä sekä väliraportteja tuloksista määräaikaisten turvallisuuskatsausten yhteydessä. Potilaita tulee lisätä rekisteriin, kunnes molemmat seuraavista ehdoista ovat täyttyneet: 5 vuoden rekrytointijakso ja 200 potilasta rekisterissä.	Samaan aikaan kuin määräaikainen turvallisuus-katsaus (PSUR)
Lisää vakaan tilan altistustietoja (AUC, C_{max}, vakaan tilan C_{min}) tarvitaan, erityisesti lapsipotilailta. Myyntiluvan haltijaa pyydetään suorittamaan lapsilla farmakokineettinen tutkimus.	30.9.2012

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Riloncept Regeneron 80 mg/ml, injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
rilonasepti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen injektiokuiva-ainetta sisältävä injektiopullo sisältää 220 mg rilonaseptia. Käyttövalmiiksi sekoittamisen jälkeen jokainen ml liuosta sisältää 80 mg rilonaseptia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Valmisteen apuaineet: glysiini, arginiinihydrokloridi, histidiini, histidiinihydrokloridimonohydraatti, polyetyleeniglykoli 3350, sukroosi ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

Yksi pakkaus sisältää:

4 injektiokuiva-ainetta sisältävää injektiopulloa, joista kukin sisältää 220 mg rilonaseptia

4 liuotinta sisältävää injektiopulloa, joista kukin sisältää 5 ml liuotinta

8 kertakäyttöistä 3 ml:n ruiskua

8 kertakäyttöistä 27 gaugen, 13 mm:n neulaa.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUUT ERITYISVAROITUKSET, JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTTEET

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäätä.
Pidä injektiopullot ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Regeneron UK Limited
40 Bank Street
E14 5DS London
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/582/001

13. ERÄNUMERO

Erä:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**INJEKTIOKUIVA-AINETTA SISÄLTÄVÄN INJEKTIOPULLON MERKINNÄT****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Riloncept Regeneron 80 mg/ml, injektiokuiva-aine, liuosta varten
rilonasepti

2. VAIKUTTAVA AINE

Jokainen injektiopullo sisältää 220 mg rilonaseptia. Käyttövalmiiksi sekoittamisen jälkeen jokainen ml liuosta sisältää 80 mg rilonaseptia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: glysiini, arginiinihydrokloridi, histidiini, histidiinihydrokloridimonohydraatti, polyetyleeniglykoli 3350 ja sukroosi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine, liuosta varten.
220 mg rilonaseptia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUUT ERITYISVAROITUKSET, JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäätyä.
Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Regeneron UK Limited
40 Bank Street
E14 5DS London
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/582/001

13. ERÄNUMERO

Erä:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Vapautettu pistekirjoituksesta.

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
LIUOTTIMEN MERKINNÄT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Liuotin Rilonaccept Regeneron-valmisteele

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

4. ERÄNUMERO

Erä:

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

5 ml

6. MUUTA

Injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

B. PAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Rilonacept Regeneron 80 mg/ml, injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten rilonasepti

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen, vaikka kokemiasi haittavaikutuksia ei olisikaan mainittu tässä pakkausselosteessa.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Rilonacept Regeneron on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Rilonacept Regeneronia
3. Miten Rilonacept Regeneronia käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Rilonacept Regeneronin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Rilonacept Regeneron on ja mihin sitä käytetään

Rilonacept Regeneronia käytetään vaikeaoireisen perinnellisen kylmäurtikarian (FCAS/FCU[S]) ja Muckle-Wellsin oireyhtymän (MWS) hoitoon aikuisilla sekä 12-vuotiailla ja sitä vanhemmilla nuorilla.

Rilonacept Regeneron kuuluu interleuktiinin estäjiksi kutsuttujen lääkkeiden ryhmään. Rilonacept Regeneron estää tiettyjen ongelmia aiheuttavien aineiden, kuten interleukiini-1-betan (IL-1-beta), toimintaa. CAPS-oireyhtymiä sairastavien keho tuottaa liikaa IL-1-betaa. Se voi johtaa oireisiin, kuten kuumeeseen, päänsärkyyn, väsymykseen, ihottumaan tai nivel- ja lihaskipuihin. Rilonacept Regeneron lievittää näitä oireita estämällä IL-1-betan toimintaa.

Jos sinulla on kysyttävää siitä, kuinka Rilonacept Regeneron toimii tai miksi lääkettä on määrätty sinulle, käänny lääkärin puoleen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Rilonacept Regeneronia

Älä käytä Rilonacept Regeneronia

- jos olet allerginen rilonaseptille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on aktiivinen, vakava infektio.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen Rilonacept Regeneronin käyttöä.

Kerro lääkärille:

- jos sinulla on infektio
- jos sinulla on tuberkuloosi tai olet ollut läheisessä yhteydessä tuberkuloosia sairastaneen henkilön kanssa
- jos sairaushistoriassasi on toistuvia infektiota
- jos olet saamassa jonkin rokotteen

Lapset ja nuoret

Rilonacept Regeneronia ei suositella alle 12-vuotiaille lapsille.

Muut lääkevalmisteet ja Rilonacept Regeneron

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat joutua käyttämään muita lääkkeitä.

On erityisen tärkeää, että kerrot lääkärille, jos parastaikaa käytät jotakin seuraavan tyyppisistä lääkkeistä:

- muut interleukiini-1-estäjät, kuten anakinra tai kanakinumabi,
- lääkkeet, joita kutsutaan tuumorinekroosifaktorin (TNF) estäjiksi (kuten etanersepti, adalimumabi tai infliksimabi), joita etupäässä käytetään reuma- ja autoimmuunisairauksissa.
- kaikki muut kroonisten sairauksien hoitoon tarkoitetut lääkkeet, sillä Rilonacept Regeneron voi vaikuttaa maksan kykyyn muuntaa tiettyjä lääkkeitä, kuten varfariinia (verenohennuslääke). Jos käytät tällaisia lääkkeitä, lääkärisi joutuu ehkä ottamaan kokeita ja säätämään lääkkeiden annostusta.

Raskaus ja imetys

Rilonacept Regeneronia ei ole testattu raskaana olevilla naisilla eikä sitä tule käyttää raskauden aikana, ellei tämä ole selvästi välttämätöntä. Sinun tulee välttää raskaaksi tulemistä sekä käyttää asianmukaista ehkäisyä Rilonacept Regeneron -hoidon aikana ja vähintään 6 viikon ajan viimeisestä Rilonacept Regeneron -annoksesta. Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Rilonacept Regeneronin turvallisuutta imettävillä naisilla ei ole tutkittu. Jos imetät, kysy lääkäriltä neuvoa ennen Rilonacept Regeneronin käyttämistä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Jotkut CAPS-oireyhtymiin tai Rilonacept Regeneron-hoitoon liittyvät oireet, kuten huimaus, voivat vaikuttaa kykyysi ajaa tai käyttää koneita. Jos tunnet huimausta, älä aja tai käytä koneita, ennen kuin oireet ovat hävinneet.

Kysy lääkäriltä, sairaanhoitajalta tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä.

3. Miten Rilonacept Regeneronia käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Kysy lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Rilonacept Regeneronia annetaan ihon alle. Se tarkoittaa, että lääkettä ruiskutetaan lyhyen neulan läpi aivan ihon alapuolella olevaan rasvakudokseen.

Rilonacept Regeneronin annostelu

Aikuiset (myös iäkkäät potilaat)

- Alkuannos on kaksi 2 ml:n suuruista ruisketta kehon eri alueille samana päivänä.
- Tämän jälkeen suositeltava annos on yksi 2 ml:n suuruinen ruiske kerran viikossa.

Nuoret (12–17 vuotta)

Annos riippuu potilaan kehonpainosta ja on joka potilaalle erilainen. Lääkäri kertoo ruiskutettavan määrän.

- Alkuannos on 4,4 milligrammaa kehonpainokiloa kohti, kuitenkin enintään 320 milligrammaa, ja se annetaan yhtenä tai kahtena ruiskeena.

- Tämän jälkeen suositeltava annos on 2,2 milligrammaa/kilo, enintään 160 mg, kerran viikossa samana viikonpäivänä.

Lääkäri laskee ruiskutettavan määrän molemmissa tapauksissa. Rilonacept Regeneron-annosta on ehkä säädettävä lapsen kasvaessa. Keskustele lääkärin kanssa ennen annoksen säätämistä itse.

Miten Rilonacept Regeneronia ruiskutetaan

Rilonacept Regeneronia ruiskutetaan ihon alle. Ensimmäinen Rilonacept Regeneron-ruiske tulee antaa hoitoalan ammattilaisen valvonnassa. Sinulle tai huoltajallesi opetetaan, kuinka injektiokuiva-aine ja liuotin sekoitetaan, kuinka annos valmistetaan ja kuinka ruiske annetaan.

Lue kohta ”KÄYTTÖ-OHJEET: RILONACEPT REGENERON - INJEKTIOKUIVA-AINE JA LIUOTIN, LIUOSTA VARTEN” tämän pakkausselosteen lopussa. Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, sairaanhoitajan tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

Jos käytät Rilonacept Regeneronia enemmän kuin sinun pitäisi

Jos ruiskutat Rilonacept Regeneronia suositeltua annosta enemmän, ota heti yhteys lääkäriin.

Jos unohdat käyttää Rilonacept Regeneronia

Jos unohdat ruiskuttaa Rilonacept Regeneron-annoksen ja huomaat tämän muuttaman päivän sisällä, ruiskuta annos heti. Seuraava annos tulee ruiskuttaa normaaliin aikaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen. Älä ruiskuta Rilonacept Regeneronia useammin kuin kerran viikossa.

4. Mahdolliset sivuvaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Kerro heti lääkärille, jos jokin seuraavista vakavista haittavaikutuksista ilmenee Rilonacept Regeneron-hoitosi aikana:

- **Vakava infektio.** Kerro heti lääkärille, jos sinulla Rilonacept Regeneron-hoidon aikana ilmenee infektiioon viittaavia oireita, kuten:

- yli 3 päivää kestävä kuumetta, tai muita mahdollisesti infektiioon liittyviä oireita, kuten pitkään jatkuvaa yskää tai päänsärkyä tai paikallista ihon punoitusta, kuumotusta tai turvotusta.

Jos infektio on vakava, Rilonacept Regeneron-hoito on lopetettava.

- **Allerginen reaktio.** Jos sinulla ilmenee merkkejä allergisesta reaktiosta (yliherkkyyssreaktiosta) Rilonacept Regeneron-hoidon aikana (esim. ahdistusta rinnassa, hengityksen vinkumista, hengitysvaikeuksia, vakavaa heitehuimausta tai huimausta, huulien turvotusta tai ihottumaa ruiskeen aikana tai sen jälkeen, lopeta Rilonacept Regeneronin käyttö ja kerro niistä heti lääkärille.

Hyvin yleiset haittavaikutukset (ilmenee 1:llä tai useammalla käyttäjällä 10:stä)

- Reaktiot ruiskeen antokohdassa (kuten punoitus, turvotus, kutina ja mustelman syntyminen)
- Ylähengitystieinfektio
- Sivuontelotulehdus
- Päänsärky

Yleiset haittavaikutukset (ilmenee 1-10 käyttäjällä 100:sta.)

Virusinfektio

- Keuhkoputkitulehdus
- Iho-, silmä- tai korvainfektio
- Väsymys (uupumus)
- Verenpaineen kohoaminen
- Keuhkokuume
- Mahan/suoliston infektiot

- Heitehuimaus
- Kasvojen punoitus
- Allerginen reaktio
- Ahdistus
- Unettomuus

Melko harvinaiset haittavaikutukset (ilmenee 1-10 käyttäjällä 1 000:sta)

- Aivokalvotulehdus
- Silmän värikalvon tulehdus (iriitti)

Myös veren kolesterolitasojen tai verisolujen määrän muutoksia voi ilmetä. Lääkäri seuraa näitä arvoja.

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös kaikkia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa.

5. Rilonaccept Regeneronin säilyttäminen

Pidä tämä lääke poissa lasten ulottuvilta ja näkyviltä.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja injektiopullon etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäätyä.

Pidä injektiopullot ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttövalmiiksi sekoittamisen jälkeen Rilonaccept Regeneron -liuos kannattaa käyttää heti, sillä se ei sisällä säilöntäainetta. Tarvittaessa liuosta voi säilyttää huoneenlämmössä enintään 3 tunnin ajan sekoittamisesta.

Liuos on sakeaa, kirkasta ja väritöntä tai vaalean keltaista. Ennen ruiskuttamista liuos tulee tarkistaa huolella poikkeavan värin tai liukenemattoman aineksen varalta. Jos poikkeavaa väriä tai liukenematonta ainesta havaitaan, liuosta ei saa käyttää.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Rilonaccept Regeneron sisältää

- Vaikuttava aine on rilonasepti. Jokainen injektiokuiva-ainetta sisältävä injektiopullo sisältää 220 mg rilonaseptia. Käyttövalmiiksi sekoittamisen jälkeen jokainen ml liuosta sisältää 80 mg rilonaseptia.
- Muut injektiokuiva-aineen sisältämät aineet ovat glysiini, arginiinihydrokloridi, histidiini, histidiinihydrokloridimonohydraatti, polyetyleeniglykoli 3350 ja sukroosi. Liuotin on injektionesteisiin käytettävää vettä.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Rilonaccept Regeneron koostuu lasiseen injektiopulloon pakatusta injektiokuiva-aineesta. Injektiokuiva-aine on väriltään valkoista tai luonnonvalkoista.

- Liuotin on 5 ml:n läpinäkyvässä muovisessa injektiopullossa, joka sisältää 5 ml injektionesteisiin käytettävää vettä. Liuotin on väritön neste.

Jokaiseen pakkaukseen kuuluu:

4 injektiokuiva-ainetta sisältävää injektiopulloa
4 liuotinta sisältävää injektiopulloa
8 kertakäyttöistä 3 ml:n ruiskua
8 kertakäyttöistä 27 gaugen, 13 mm:n neulaa.

Myyntiluvan haltija

Regeneron UK Limited
40 Bank Street
E14 5DS London
Iso-Britannia

Valmistaja

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Tämä lääkevalmiste on saanut ns. ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa.
Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa uudet tiedot tästä lääkkeestä ja tarvittaessa päivittää tämän pakkausselosteen.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>.

Tämä pakkausseloste on saatavissa kaikilla EU/ETA-kielillä Euroopan lääkeviraston verkkosivustolta.

KÄYTTÖ-OHJEET: RILONACEPT REGENERON - INJEKTIOKUIVA-AINE JA LIUOTIN, LIUOSTA VARTEN

Katso myös kohta 3: **Miten Rilonaccept Regeneronia ruiskutetaan.**

Lue nämä ohjeet kokonaan läpi, ennen kuin aloitat.

Tarvittavat tarvikkeet:

Seuraavat tarvikkeet sisältyvät jokaiseen Rilonaccept Regeneron -annospakkaukseen:

- 8 steriiliä, 3 ml:n kertakäyttöruiskua
- 8 steriiliä kertakäyttöneulaa (27 gauge, 13 mm)
- 4 injektiopulloa Rilonaccept Regeneron -injektiokuiva-ainetta
- 4 injektiopulloa steriiliä vettä (liuotin)

Sinun on myös hankittava apteekista seuraavat tarvikkeet, jotka eivät sisälly Rilonaccept Regeneron -annospakkaukseen:

- Alkoholipyyhkeitä
- Sidetaitos
- Pistonkestävä suoja-astia käytetyille neuloille, ruiskuille ja injektiopulluille

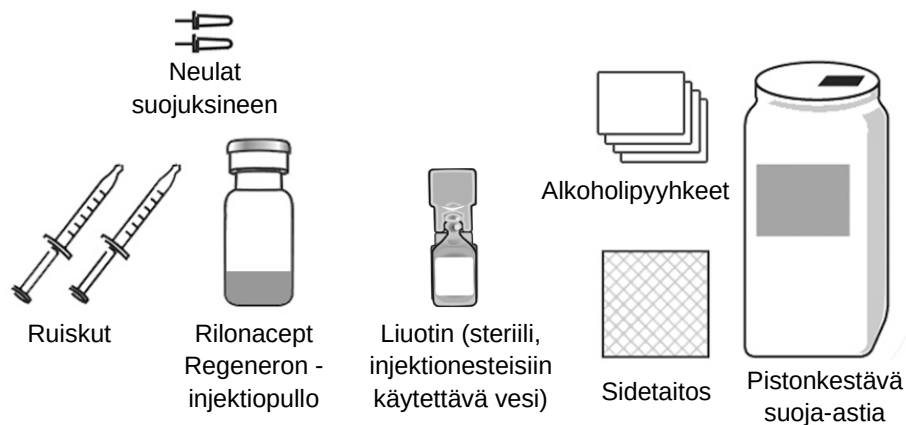
Pyydä näitä tarvikkeita apteekista.

Yleisiä ohjeita Rilonaccept Regeneronia annettaessa:

- Tarkista viimeinen käyttöpäivämäärä Rilonaccept Regeneronin ulkopakkauksesta ja injektiopullosta. Se ilmaistaan injektiopullossa ja ulkopakkauksessa merkinnän EXP jälkeen. Älä käytä Rilonaccept Regeneronia viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Älä koske neuloihin tai Rilonaccept Regeneron-injektiopullon kumitulppaan käsilläsi. Jos vahingossa kosket kumitulppaan, puhdista se uudella alkoholipyyhkeellä.
- Jos vahingossa kosket neulaan tai neula koskettaa mitä tahansa pintaa, laita koko ruisku suoja-astiaan ja aloita alusta uudella ruiskulla.
- Älä käytä neuloja tai ruiskuja uudelleen.
- Suojataksesi itseäsi ja muita mahdollisilta neulanpistoilta on erittäin tärkeää, että asetat jokaisen ruiskun, neulaa irrottamatta, suoja-astiaan heti käytön jälkeen. **Älä yritä asettaa neulansuojasta takaisin paikalleen.**

VAIHE 1: Ruiskeen esivalmistelut

1. Pese kätesi huolellisesti.
2. Aseta jokaista ruisketta varten seuraavat esineet puhtaalle tasaiselle pinnalle (katso Kuva 1):
 - 2 steriiliä 3 ml:n kertakäyttöruiskua:
 - yksi steriilin veden (liuottimen) lisäämiseksi Rilonaccept Regeneron -injektiokuiva-aineeseen
 - yksi ruiskuttamista varten.
 - 2 steriiliä kertakäyttöistä neulaa (27 gauge, 13 mm):
 - yksi steriilin veden (liuottimen) lisäämiseksi Rilonaccept Regeneron -injektiokuiva-aineeseen
 - yksi ruiskuttamista varten.
 - 1 Rilonaccept Regeneron -injektiokuiva-ainetta sisältävä injektiopullo
 - 1 steriiliä vettä (liuotinta) sisältävä injektiopullo
 - 3 alkoholipyyhettä
 - 1 sidetaitos
 - 1 pistonkestävä suoja-astia käytetyille neuloille, ruiskuille ja injektiopulluille



Kuva 1

VAIHE 2: Rilonacept Regeneron -injektiokuiva-ainetta sisältävän injektiopullon valmistaminen

1. Poista muovikorkki Rilonacept Regeneron -injektiopullon päältä.
2. Puhdista Rilonacept Regeneron -injektiopullon yläosa uudella, käyttämättömällä alkoholipyyhkeellä yhteen suuntaan pyyhkimällä.
3. Aseta injektiopullo sivuun.

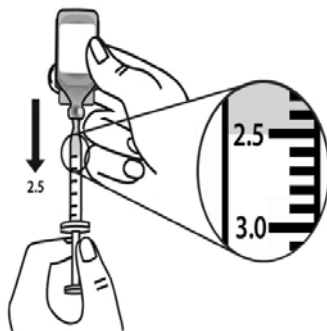
VAIHE 3: Ruiskun täyttäminen steriilillä, injektionesteisiin käytettävällä vedellä (liuottimella)

1. Irrota (katkaisemalla) muovinen suojuks injektionesteisiin käytettävää, steriiliä vettä (liuotinta) sisältävän injektiopullon päältä.
2. Avaa 27 gaugen neulan siinä olevia liuskoja erilleen. Aseta suojuksella peitetty neula puhtaalle pinnalle. Jokainen viiva vastaa 0,1 ml:aa. Avaa pussi vetämällä siinä olevia liuskoja erilleen.
3. Kierrä ruiskun pää kiinni steriiliä vettä (liuotinta) sisältävän injektiopullon päähän (katso Kuva 2).



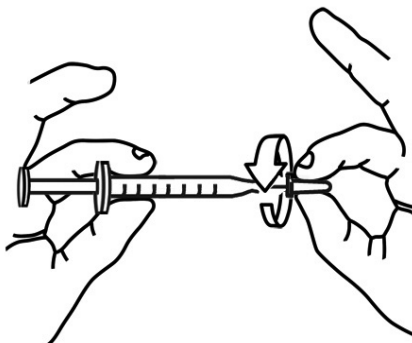
Kuva 2

4. Pitele steriiliä vettä (liuotinta) sisältävää injektiopulloa toisella kädellä ja ruiskua toisella. Käännä injektiopullo varovasti ylösalaisin. Samalla kun pidät ruiskua silmiesi tasolla, vedä ruiskun mäntää hitaasti taaksepäin, kunnes se on 2,5 ml:n viivan kohdalla, jolloin steriili vesi (liuotin) siirtyy injektiopullosta ruiskuun (katso Kuva 3).



Kuva 3

5. Irrota injektiopullo ruiskusta. Pidä kiinni yhdellä kädellä ruiskun rungosta, ja kierrä toisella kädellä 27 gaugen neula ruiskun kärkeen, kunnes se on täysin kiinnittynyt (katso Kuva 4).



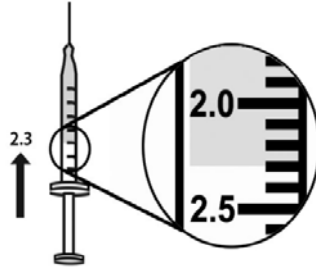
Kuva 4

6. Käännä ruiskua niin, että neula osoittaa suoraan ylöspäin. Poista neulansuojus suoraan vetämällä. Älä väännä neulaa tai suojusta vetäessäsi sitä pois. Naputa varovasti ruiskua, kunnes ilmakuplia nousee ruiskun päähän (katso Kuva 5).



Kuva 5

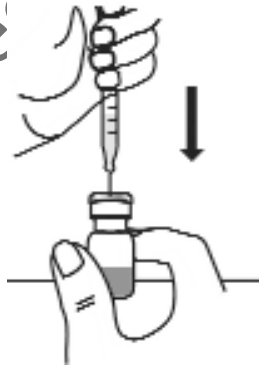
7. Pidä ruiskua ja neulaa pystyasennossa. Steriilin veden pitäisi olla 2,3 ml:n viivan kohdalla (katso Kuva 6). Jos ruiskussa on enemmän steriiliä vettä, työnnä ruiskun mäntää painamalla steriiliä vettä ulos, kunnes vesi on 2,3 ml:n viivan kohdalla.



Kuva 6

VAIHE 4: Riloncept Regeneron -injektiokuiva-aineen liuottaminen steriilillä, injektionesteisiin käytettävällä vedellä (liuottimella)

1. Pitele toisella kädellä Riloncept Regeneron -injektiokuiva-ainetta sisältävää pulloa tukevaa alustaa vasten.
2. Ota toisella kädellä steriiliä vettä (liuotinta) sisältävä ruisku ja työnnä sen neula hitaasti suoraan alaspäin Riloncept Regeneron -injektiokuiva-ainetta sisältävän pullon kumitulpan keskustan läpi. Paina ruiskun mäntä kokonaan alas niin, että steriili vesi (liuotin) virtaa injektiopulloon (katso Kuva 7).

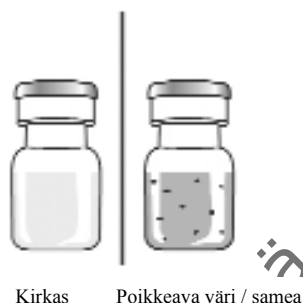


Kuva 7

3. Vedä ruisku ja neula irti kumitulpasta, ja aseta neulaan kiinnitetty ruisku yhdessä steriiliä vettä (liuotimen) sisältävän injektiopullon kanssa suoja-astiaan. Älä yritä asettaa neulansuojusta takaisin paikalleen.
4. Pitele kuiva-ainetta ja steriiliä vettä (liuotinta) sisältävää injektiopulloa sen päistä peukalon ja esim. etusormen avulla. Injektiopullon tulee olla vaakasuorassa (ei pystysuorassa). Ravista injektiopulloa nopeasti edestakaisin (pitkittäissuunnassa) noin minuutin ajan.
5. Aseta injektiopullo takaisin pöydälle ja anna sen seistä noin minuutin ajan.

6. Katso, näkyykö injektiopullossa liukenemattomia hiukkasia tai paakkuja.
7. Jos kuiva-aine ei ole täysin liuennut, ravista injektiopulloa uudestaan noin 30 sekunnin ajan, ja anna sen jälkeen injektiopullon seistä noin minuutti.
8. Toista tarvittaessa kohta 7, kunnes kuiva-aine on täysin liuennut ja liuos on kirkasta.
9. Käyttövalmiin Rilonacept Regeneron -liuoksen tulee olla sakeaa, kirkasta ja väritöntä tai vaalean keltaista. Älä käytä liuosta, jos sen väri poikkeaa kuvaillusta tai jos liuos on sameaa tai siinä näkyy pieniä hiukkasia (katso Kuva 8).

HUOM. Kerro apteekkiin, jos sekoittamasi Rilonacept Regeneron -liuos on poikkeavan väristä tai siinä näkyy hiukkasia.

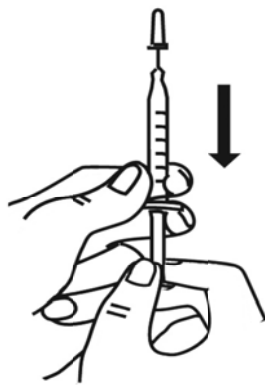


Kuva 8

10. On parasta siirtyä seuraavaan vaiheeseen ja ruiskuttaa lääke heti sen jälkeen, kun Rilonacept Regeneron -injektiokuiva-aine on luotettu steriiliin veteen (liuottimeen). Tarvittaessa valmistetta voi säilyttää huoneenlämmössä (20–25 °C) enintään 3 tunnin ajan. Säilytä Rilonacept Regeneron valolta suojattuna.

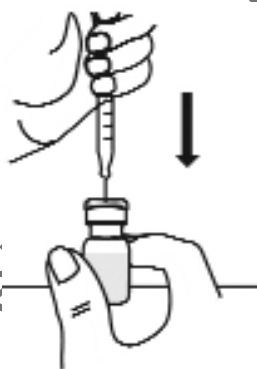
VAIHE 5: Ruiskeen valmistaminen

1. Pitele käyttövalmista liuosta sisältävää injektiopulloa tukevaa alustaa vasten, ja pyyhi sen yläosa uudella alkoholipyyhkeellä.
2. Ota uusi steriili kertakäyttöinen neula pussista. Ota uusi steriili kertakäyttöinen ruisku pussista. Kiinnitä neula tukevasti ruiskuun neulansuojusta poistamatta.
3. Pidä ruiskua pystyasennossa silmien tasolla. Pidä neulansuojus neulan päällä, kunnes se on lääkärin määräämää liuostilavuutta vastaavan viivan kohdalla. Ruisku täyttyy ilmalla (katso kuva 9).



Kuva 9

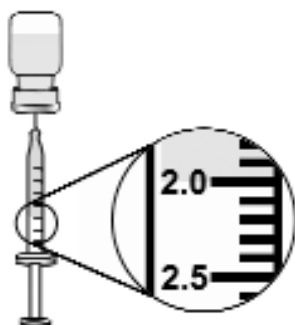
4. Poista neulansuojus ja varo koskemasta neulaan. Pidä toisella kädellä kiinni tasaisella alustalla seisovasta injektiopullosta ja työnnä toisella kädellä neula suoraan alaspäin kumitulpan läpi. Ruiskuta kaikki ilma injektiopulloon painamalla ruiskun mäntä pohjaan asti (katso Kuva 10).



Kuva 10

5. Pitele injektiopulloa toisella kädellä ja ruiskua toisella, ja käännä injektiopullo varovasti ylösalaisin niin, että neula osoittaa suoraan ylöspäin. Pidä injektiopulloa silmiesi tasolla.

6. Tarkista, että neulan kärki on liuoksessa, ja vedä hitaasti ruiskun mäntää, kunnes se on lääkärin määräämää liuostilavuutta vastaavan viivan kohdalla (katso Kuva 11).



Kuva 11

7. Naputa varovasti ruiskua, kunnes ilmakuplat nousevat ruiskun päähän. Työnnä sitten mäntää hitaasti ja varovasti, jotta kaikki ilma poistuu neulan kautta.
8. Tarkista, että ruiskussa oleva liuosmäärä on sama kuin se, jonka lääkäri on määrännyt.
9. Kun olet vetänyt oikean annoksen, laita injektioipullo suoja-astiaan, vaikka siinä olisi vielä lääkettä jäljellä. Riloncept Regeneron -injektioipulloja saa käyttää vain kerran.
10. Pidä ruiskua ja neulaa kädessäsi valmiina ruiskeen antamiseen. Älä koske neulaan käsilläsi äläkä anna neulan koskettaa mitään pintaa. Suorita ruiskeen antaminen Vaiheen 6 ohjeiden mukaan (alla).

VAIHE 6: Ruiskeen antaminen

1. Riloncept Regeneron ruiskutetaan heti ihon alla olevaan kudokseen. Lääkettä ei saa ruiskuttaa lihakseen, laskimoon tai valtimoon.

Injektio kohta

Ruiske on joka kerta annettava eri paikkaan, jotta iho pysyy terveenä.

Ruiskeiden antokohtien vaihtaminen ehkäisee ihon ärsytystä ja mahdollistaa lääkkeen paremman imeytymisen. Kysy lääkäriltä, jos sinulla on mitä tahansa kysyttävää ruiskeiden antokohtien vuorottelusta.

- Älä ruiskuta lääkettä ihoon, joka punoittaa, aristaa tai tuntuu kovalta. Jos ihoalue punoittaa, aristaa tai tuntuu kovalta, valitse toinen antokohta, kunnes oireet ovat hävinneet.

- Kerro lääkärille kaikista ihoreaktioista, kuten punoituksesta, turvotuksesta tai ihon kovettumisesta.

- Alueet, joihin voit ruiskuttaa Rilonacept Regeneronia, ovat vatsan vasen, oikea ja alaosa sekä molemmat reidet. Jos joku muu antaa ruiskeen, myös molemmat olkavarret ovat mahdollisia alueita (katso Kuva 12):

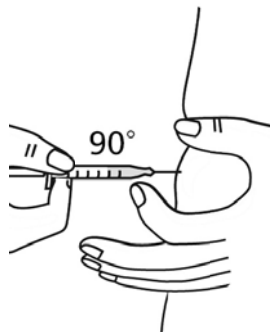
(Älä ruiskuta noin 5 cm:n säteelle navasta)



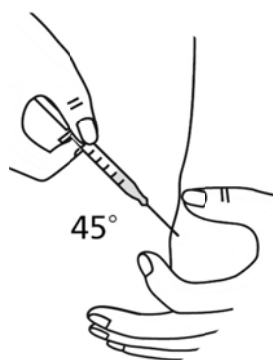
Kuva 12

2. Valitse ruiskeelle antokohta. Puhdista antokohta uudella alkoholipyyhkeellä. Pyyhi keskustasta ulospäin pyöreää pyyhkimisliikettä käyttäen. Anna alkoholin kuivaa kokonaan. Älä kosketa tätä aluetta uudelleen ennen ruiskuttamista.
3. Pidä ruiskua toisessa kädessä samalla tavalla kuin pitelisit kynää.

4. Nosta puhdistetun kohdan ihoa kevyesti toisen käden peukalolla ja etusormella.
5. Pistä neula nopealla, ”tikanheittomaisella” liikkeellä suoraan ihoon (90° kulmassa) (katso Kuva 13a). Älä paina ruiskun mäntää, kun pistät neulan ihoon. Pieniin lapsiin tai henkilöihin, joiden ihonalainen rasvakerros on ohut, neula on ehkä pistettävä 45° kulmassa (katso Kuva 13b).



Kuva 13a (aikuiset)



Kuva 13b (pienet lapset, laihat potilaat)

6. Kun neula on kokonaan ihossa, päästä irti nostamastasi ihokohdasta.
7. Tartu vapaalla kädellä ruiskuun lähelle sen tyveä. Vedä mäntää varovasti taaksepäin. Jos ruiskuun ilmestyy verta, neula on osunut verisuoneen. Vedä silloin neula irti ihosta ja laita ruisku ja neula sellaisinaan suoja-astiaan. Aloita alusta (”VAIHE 1: Ruiskeen esivalmistelut”) uusilla tarvikkeilla.
8. Jos ruiskuun ei ilmesty verta, ruiskuta kaikki ruiskussa oleva liuos painamalla mäntä hitaasti pohjaan. Koko annoksen ruiskuttamisen tulee kestää jopa 30 sekuntia.
9. Vedä neula irti ihosta, ja pidä steriiliä sidetaitosta antokohdan päällä usean sekunnin ajan.
10. Älä yritä asettaa neulansuojusta takaisin paikalleen. Laita käytetyt injektiopullot, ruiskut ja neulat suoja-astiaan. Suoja-astiaa ei saa tyhjentää ja käyttää uudelleen. Älä heitä injektiopulloja, neuloja tai ruiskuja kotitalousjätteen sekaan.
11. Säilytä suoja-astia lasten ulottumattomissa. Kun noin kaksi kolmannesta suoja-astiasta on täynnä, hävitä se lääkärin tai apteekkihenkilökunnan neuvomalla tavalla.
12. Käytetyt alkoholipyyhkeet voi hävittää kotitalousjätteen mukana.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille ja annetaan irti repäistävässä pakkausselosteessa:

Käyttöaihe

Riloncept Regeneron on tarkoitettu vaikeita oireita aiheuttavien kryopryriiniin liittyvien periodisten oireyhtymien (CAPS), kuten familiaalisen kylmäurtikarian (FCAS/FCU[S]) ja Muckle-Wellsin oireyhtymän (MWS) hoitoon aikuisilla sekä 12-vuotiailla ja sitä vanhemmilla lapsilla.

Annostus

Aikuiset

Hoito aikuisilla aloitetaan 320 mg:n latausannoksella, minkä jälkeen hoito jatkuu viikoittaisella 160 mg:n annoksella. Riloncept Regeneronia ei tule antaa useammin kuin kerran viikossa.

12–17-vuotiaat

Hoito aloitetaan latausannoksella, jonka suuruus on 4,4 mg/kg, kuitenkin enintään 320 mg. Tämän jälkeen hoito jatkuu viikoittaisella annoksella, jonka suuruus on 2,2 mg/kg, kuitenkin enintään 160 mg (ks. Taulukko 1). Annosta tulee säätää, kun lapsi kasvaa. Potilasta tai tämän huoltajaa on neuvottava ottamaan yhteys hoitavaan lääkäriin ennen annoksen säätämistä. Tietoja Riloncept Regeneronin käytöstä lasten lääkkeeksi on vähän. CAPS-potilailla tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa 8 iältään 12–17-vuotiaista potilasta sai hoitoa lääkkeellä enintään 18 kuukauden ajan.

Alle 12-vuotiaat

Tietoja Riloncept Regeneronin käytöstä alle 12-vuotiailla CAPS-potilailla ei ole. Käyttöä tällä ikäryhmällä ei siksi suositella.

Läkkäät potilaat (≥ 65 vuotta)

Saatavissa olevat tiedot viittaavat siihen, ettei annoksen säätäminen korkean iän vuoksi ole tarpeen. Kliininen kokemus yli 65-vuotiailla potilailla on kuitenkin rajallinen, minkä vuoksi suositellaan varovaisuutta.

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen säätäminen ei ole tarpeen potilailla, joilla on lievä, keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta tai loppuvaiheessa oleva munuaissairaus. Kliininen kokemus tällaisilla potilailla on kuitenkin rajallinen.

Maksan vajaatoiminta

Riloncept Regeneronia ei ole tutkittu potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta.

Antotapa

Riloncept Regeneron annetaan vain ihon alle. Lääkettä ei saa antaa laskimoon tai lihakseen.

Aikuisien latausannos annetaan kahtena 2 ml:n ihonalaisena injektiona (yhteensä 320 mg rilonaseptia) eri kohtiin samana päivänä. Tämän jälkeen annos on 2 ml (160 mg rilonaseptia) ihonalaisena injektiona kerran viikossa.

Lasten latausannos annetaan yhtenä tai kahtena ihonalaisena injektiona. Yhden injektion enimmäistilavuus on 2 ml.

Lasten viikoittaisten annosten suuruus kehonpainon mukaan on esitetty alla olevassa Taulukossa 1.

Taulukko 1: Rilonacept Regeneron-annoksen tilavuus (käyttövalmiiksi sekoittamisen jälkeen) kehonpainon mukaan 12–17-vuotiaille potilaille.

Painoväli (kg)	Annostilavuus (ml)
23,6–27,2	0,7
27,3–30,8	0,8
30,9–34,4	0,9
34,5–38,1	1
38,2–41,7	1,1
41,8–45,4	1,2
45,5–49,0	1,3
49,1–52,6	1,4
52,7–56,3	1,5
56,4–59,9	1,6
60,0–63,5	1,7
63,6–67,2	1,8
67,3–70,8	1,9
70,9 tai yli	2

Säilytys

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäätyä.

Pidä injektiopullot ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttövalmiiksi sekoittamisen jälkeen valmistetta voidaan tarvittaessa säilyttää huoneenlämmössä, kuitenkin enintään 3 tunnin ajan sekoittamisesta, sillä valmiste ei sisällä säilöntäainetta.

Valmistus- ja anto-ohjeet

Valmistusohjeet

Ennen antamista Rilonacept Regeneron-injektiokuiva-aineeseen sekoitetaan aseptista menetelmää käyttäen 2,3 ml liuotinta (injektiojärjestelmään käytettävää vettä).

Liuotin (2,3 ml) vedetään liuotinta sisältävästä injektiopullosta 3 ml:n ruiskuun, joka kiinnitetään suoraan injektiopulloon. Tämän jälkeen liuotin ruiskutetaan injektiokuiva-ainetta sisältävään injektiopulloon 27 gaugen, 13 mm:n neulan avulla (jolloin lopullisen, käyttövalmiin liuoksen tilavuudeksi saadaan 2,75 ml). Ruisku ja neula, joilla liuotin siirretään injektiokuiva-ainetta sisältävään injektiopulloon, tulee heittää pois siirtämisen jälkeen; niitä ei saa käyttää ihonalaisen injektion antamiseen. Kun liuotin on lisätty, injektiopullon sisältö sekoitetaan ravistamalla pulloa noin minuutin ajan, minkä jälkeen sisällön annetaan asettua minuutin ajan. Valmis, rilonaseptia 80 mg/ml sisältävä liuos riittää tilavuudeltaan enintään 2 ml:n ihonalaiseen injektioon.

Käyttövalmiiksi sekoitettu liuos on sakeaa, kirkasta ja väritöntä tai vaalean keltaista. Ennen ruiskuttamista liuos tulee tarkistaa huolella poikkeavan värin tai liukenemattoman aineksen varalta. Jos poikkeavaa väriä tai liukenematonta ainesta havaitaan, liuosta ei saa käyttää.

Anto-ohjeet

Suosittelu määrä liuosta ihonalaista injektiota varten, enintään 2 ml (160 mg), tulee vetää aseptista menetelmää käyttäen uuden 27 gaugen, 13 mm:n neulan läpi uuteen 3 ml:n ruiskuun.

Injektiokohtia, kuten vatsaa, reisiä tai olkavarsia, tulee vuorotella. Injektioita ei koskaan tule antaa kohtiin, joissa on mustelma, tai jotka punoittavat, aristavat tai tuntuvat kovilta.

Ensimmäinen potilaan tai hoitajan suorittama Rilonacept Regeneron-injektio tulee tehdä hoitoalan ammattilaisen valvonnassa. Hoitoalan ammattilaisen tulee opettaa potilaalle/huoltajalle oikea injektiotekniikka itselääkitystä varten sekä varmistaa, että tämä omaksuu sen.

Hävittäminen

Yhtä injektiopulloa tulee käyttää vain yhteen annokseen. Liuoksen vetämisen jälkeen injektiopullo on hävitettävä.

Potilaiden tai heidän hoitajiensa on saatava ohjeet siitä, kuinka injektiopullot, neulat ja ruiskut hävitetään asianmukaisesti.

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa