

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐIRÁS

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Rilonacept Regeneron 80 mg/ml por és oldószer oldatos injekcióhoz.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

220 mg rilonacept por injekciós üvegenként. Feloldást követően az oldat milliliterenként 80 mg rilonaceptet tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por és oldószer oldatos injekcióhoz.

A por fehér vagy törtfehér színű.
Az oldószer tiszta, színtelen oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Rilonacept Regeneron a súlyos tünetekkel járó cryopyrin-asszociált periodikus szindrómákban (CAPS), például familiáris, hideg indukálta autoinflammatoricus szindrómában (FCAS) vagy Muckle-Wells szindrómában (MWS) szenvedő felnőttek és 12 éven felüli gyermekek kezelésére javallt.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést csak a CAPS diagnosztizálásában és kezelésében jártas szakorvos kezdheti meg és felügyelheti.

Az injekciózás helyes technikájának elsajátítása után a betegek – amennyiben orvosuk ezt megfelelőnek ítéli – beadhatják a Rilonacept Regeneront önmaguknak, szükség szerinti orvosi kontrollvizsgálatok mellett.

Adagolás

Felnőttek

Felnőttek kezelését 320 mg-os telítő adaggal kell megkezdeni. Az adagolást heti egyszeri 160 mg-os injekciókkal kell folytatni. A Rilonacept Regeneront heti egynél többször nem szabad alkalmazni.

Gyermekegyógyászati populáció (12-17 év között)

A kezelést 4,4 mg/kg, de legfeljebb 320 mg-os telítő adaggal kell megkezdeni. Az adagolást heti egyszeri 2,2 mg/kg, legfeljebb 160 mg-os injekciókkal kell folytatni (lásd 1. táblázat). A gyermekek adagját a gyermek növekedésének megfelelően módosítani kell. A beteg vagy a gondozója figyelmét fel kell hívni arra, hogy az adagolás módosítása előtt beszéljen a kezelőorvossal. Gyermekek esetében kevés tapasztalat áll rendelkezésre. A CAPS-val kapcsolatban végzett klinikai program keretében 8 12-17 év közötti serdülőt kezeltek legfeljebb 18 hónapig.

Gyermekegyógyászati populáció (12 éves korig)

Nem áll rendelkezésre adat a Rilonacept Regeneron 12 év alatti, CAPS-ban szenvedő gyermekek körében történő alkalmazására vonatkozóan, ezért a készítmény alkalmazása ebben a gyermekegyógyászati korcsoportban nem javasolt.

Idősek (65 évesek vagy idősebbek)

A rendelkezésre álló adatok arra utalnak, hogy az adagolás módosítása az előrehaladott kor miatt nem szükséges. Mivel azonban 65 éven felüli betegekkel szerzett klinikai tapasztalat korlátozott, ezért elővigyázatosság javasolt (lásd 5.1 pont).

Beszűkült veseműködés

Az adagolás módosítása nem szükséges enyhe, közepes vagy súlyos fokban beszűkült veseműködésű rendelkező, illetve végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél. Ilyen betegek esetében a klinikai tapasztalat azonban korlátozott.

Beszűkült májműködés

A Rilonacept Regeneron beszűkült májműködésű betegeknél nem vizsgálták.

Az alkalmazás módja

A Rilonacept Regeneron kizárólag subcutan alkalmazható. Intravenás vagy intramuscularis alkalmazásra nem alkalmas.

A gyógyszer alkalmazás előtti feloldására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

A felnőtt telítő adagot két 2 ml-es subcutan injekció formájában (összesen 320 mg rilonacept) kell beadni azonos napon, két különböző helyre. Az ezt követő adagokat hetente egyszer, 2 ml-es (160 mg rilonacept) subcutan injekció formájában kell beadni.

Gyermekegyógyászati betegeknél az adagot egy vagy (telítő adag esetén) két subcutan injekció formájában kell beadni, az egy injekcióban beadható maximális mennyiség 2 ml.

Az adag meghatározásának megkönnyítésére az 1. táblázat mutatja a gyermekegyógyászati betegek számára adandó heti injekció adagok mennyiségét.

1. táblázat: A Rilonacept Regeneron adag mennyisége (feloldott állapotban) testtömeg szerint megadva 12-17 év közötti gyermekegyógyászati betegek számára

Testtömeg-tartomány (kg)	Adag mennyisége (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 vagy több	2

4.3 Ellenjavallatok

A rilonacepttel vagy a készítmény bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység. Aktív, súlyos fertőzések (lásd 4.4 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Súlyos fertőzések

Az interleukin-1 (IL-1) gátlása akadályozhatja a fertőzésekre adott immunválaszt. Nagyon ritkán súlyos, életet veszélyeztető fertőzések előfordulásáról számoltak be ARCALSYT-kezelés alatt álló betegek esetében.

Egy vizsgálat nyílt meghosszabbítása során egy betegnél bakteriális meningitis alakult ki, aki meg is halt. A Rilonacept Regeneron alkalmazását súlyos fertőzés kialakulása esetén abba kell hagyni. A kezelést nem szabad megkezdeni aktív vagy krónikus fertőzés fennállása esetén (lásd 4.3 pont), és az orvosok csak fokozott elővigyázatossággal adhatják a Rilonacept Regeneront olyan betegeknek, akiknek anamnézisében recidiváló fertőzés szerepel, vagy akiknél fertőzésekre hajlamosító alapelbetegség áll fenn.

Mivel a Rilonacept Regeneron mérsékli a gyulladásos választ, fokozott figyelmet kell fordítani az esetlegesen fennálló fertőzés kizárására, ha nem érzi jól magát a beteg.

A tumor nekrosis faktor (TNF) gátlókat a látens tuberculosis (TBC) reaktivációjának fokozott kockázatával hozták összefüggésbe. Nem ismert, hogy az IL-1 gátlók, mint a rilonacept alkalmazása valóban fokozza-e a tuberculosis reaktivációjának vagy más opportunisták fertőzések kialakulásának kockázatát. A Rilonacept Regeneron-kezelés megkezdése előtt minden betegnél vizsgálni kell mind az aktív, mind az inaktív (látens) tuberculosist.

Nem javasolt kombinációk

A Rilonacept Regeneron és a TNF-inhibitorok együttes alkalmazását klinikai vizsgálatok keretében nem értékelték. Egy másik IL-1 gátló és egy TNF-gátló együttes alkalmazása súlyos fertőzések kialakulásának fokozott gyakoriságával társult.

A súlyos fertőzések fokozott kockázata miatt a Rilonacept Regeneron és TNF-gátlók együttesen nem alkalmazhatók (lásd 4.5 pont).

A Rilonacept Regeneron és más IL-1 gátlók együttes alkalmazása nem javasolt (lásd 4.5 pont).

Túlérzékenység

Bár a kezdeti klinikai program során nem számoltak be a Rilonacept Regeneron-kezelés okozta túlérzékenységi reakciókról, ha mégis kialakul ilyen reakció, akkor a Rilonacept Regeneron alkalmazását azonnal, végleg abba kell hagyni, és megfelelő kezelést kell kezdeni.

Az injektálható proteinnek alkalmazása során nem ritkán kialakuló súlyos túlérzékenységi reakciók kockázata nem zárható ki (lásd 4.3 pont).

Immunogenitás

Klinikai vizsgálat során legalább 6 hétig kezelt betegek 35%-ánál (55-ből 19 esetben) ELISA módszerrel a rilonacept-receptor doménjei ellen irányuló antitesteket mutattak ki. Az antitest-aktivitás és a klinikai hatásosság illetve a biztonságosság között nem találtak összefüggést.

Neutropenia

Egy másik betegpopuláción, amelyet nem CAPS (hanem rheumatoid arthritis) miatt kezeltek egy másik IL-1 gátló készítménnyel, neutropenia (abszolút neutrophilszám [ANC] $<1,5 \times 10^9/l$) gyakori előfordulását figyelték meg. Klinikai vizsgálatokban a Rilonacept Regeneront subcutan kapó, rheumatoid arthritisben (nem jóváhagyott indikáció) szenvedő betegeknél gyakran észleltek neutropeniát. Közülük azonban egyetlen betegnél sem alakult ki neutropeniához társuló súlyos fertőzés. Bár CAPS-ban szenvedő betegek körében alkalmanként megfigyelték neutropenia kialakulását, a vizsgált esetek száma kicsi. A Rilonacept Regeneron-kezelés neutropeniás betegeknél nem kezdhető meg. A kezelés megkezdése előtt, 1–2 hónappal a kezelés megkezdését követően, majd a Rilonacept Regeneron-kezelés folyamán rendszeres időközönként javasolt a neutrophilszám

ellenőrzése. Ha egy betegnél neutropenia alakul ki, az abszolút neutrophilszámot (ANC) gyakran ellenőrizni kell, és meg kell fontolni a kezelés abbahagyását.

Rosszindulatú betegségek

A Rilonacept Regeneron-kezelés rosszindulatú betegségek kialakulására gyakorolt hatása nem ismert. Az immunszuppresszív szerekkel, köztük a Rilonacept Regeneronnal végzett kezelés azonban fokozhatja a malignus betegségek kockázatát.

Oltások

A Rilonacept Regeneron-kezeléssel egyidejűleg élő kórokozót tartalmazó vakcinák nem adhatók (lásd 4.5 pont). A Rilonacept Regeneron-kezelés megkezdése előtt a felnőtt és gyermek betegeknek a megfelelő módon meg kell kapniuk minden ajánlott védőoltást, például a pneumococcus elleni védőoltást és az inaktivált influenza vakcinát.

Változások a lipidprofilban

A betegeknél rendszeresen ellenőrizni kell a lipidprofilban bekövetkező változásokat, és szükség esetén meg kell kezdeni a kezelést (lásd 4.8 pont).

Az NLRP3 gén mutációi

A klinikai vizsgálatokban minden betegnek igazolt NLRP3 génmutációja volt. A hatásosságot nem vizsgálták olyan betegeknél, akik nem rendelkeztek igazolt NLRP3 génmutációval.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

A Rilonacept Regeneron együttes alkalmazása a TNF-gátlók egyikével sem javasolt (lásd 4.4 pont), mert egy másik IL-1 gátló TNF-gátlókkal történő együttes alkalmazása során súlyos fertőzések gyakoribb előfordulását tapasztalták.

A Rilonacept Regeneron és más IL-1 gátlók együttes alkalmazását nem vizsgálták, ezért az nem javasolt.

Krónikus gyulladás esetén a citokinek megnövekedett koncentrációja miatt a CYP450 enzimek szintézise gátolt. Emiatt várható, hogy az IL-1-hez kötődő molekulák, mint amilyen a rilonacept is, normalizálhatják a CYP450 enzimek szintézisét. Ez klinikailag a szűk terápiás indexű CYP450-szubsztrátok esetében lényeges, melyeknél az adagot személyre szabottan kell meghatározni (például warfarin). Olyan betegek esetében, akiket már ilyen típusú gyógyszerekkel kezelnek, a Rilonacept Regeneron terápia megkezdésekor ellenőrizni kell az adott gyógyszer hatását illetve plazmakoncentrációját, és ennek alapján a gyógyszer beállított adagjának módosítására lehet szükség.

Rilonacept Regeneron-kezelésben részesülő betegek esetében nem állnak rendelkezésre adatok sem az élő kórokozót tartalmazó vakcinák hatására, sem fertőzések élő vakcinákkal történő szekunder transzmissziójára vonatkozóan. Ezért a Rilonacept Regeneron-kezeléssel egyidejűleg élő kórokozót tartalmazó vakcinák nem adhatók, kivéve, ha az ezzel járó előnyök egyértelműen meghaladják a kockázatokat. Amennyiben a Rilonacept Regeneron-kezelés megkezdése után élő kórokozót tartalmazó vakcina adása válik szükségessé, akkor az utolsó Rilonacept Regeneron-injekció beadása után és a következő előtt javasolt legalább 6 hetet várni (lásd 4.4 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs megfelelő adat a rilonacept tekintetében. Állatokon végzett reprodukció toxicitási vizsgálatok adatai nem utalnak a fertilitásra vagy a magzati morfológiára kifejtett hatásra, bár egy vemhes majmokon végzett vizsgálat során az ösztrogénszint alacsonyabb volt (lásd 5.3 pont). A magzatra/anyára nézve fennálló kockázat nem ismert. Nőknek a Rilonacept Regeneron-kezelés során, valamint az utolsó adag beadását követően legfeljebb 6 hétig hatékony

fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk. Ezért terhes vagy terhességet tervező nők csak a haszon és a kockázat alapos mérlegelése után kezelhetők a készítménnyel.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a rilonacept kiválasztódik-e az emberi vagy az állati anyatejbe. A szoptatás folytatására/abbahagyására illetve a Rilonacept Regeneron-terápia folytatására/abbahagyására vonatkozó döntést a szoptatás gyermek számára nyújtott előnyének és a Rilonacept Regeneron-kezelés anyja számára nyújtott előnyének mérlegelésével kell meghozni.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket károsíthatja a CAPS néhány tünete. Azoknak a betegeknek, akik a Rilonacept Regeneron-kezelés során forgó jellegű szédülést tapasztalnak, a gépjárművezetés és gépek kezelése előtt meg kell várniuk, amíg ez a tünet teljesen el nem múlik.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A klinikai vizsgálatok során a kezeléssel összefüggésben tapasztalt nemkívánatos események többsége az injekció beadási helyén fellépő (IBH) reakciók közé tartozott, és a fázis III vizsgálat során a betegeknek körülbelül 50%-a tapasztalta. A jelentett IBH reakciók általában enyhék vagy közepesen súlyosak voltak. Egyetlen beteg sem lépett ki a vizsgálatból IBH reakciók miatt.

A fázis II/III vizsgálatok során – melyekbe összesen 109 beteget vontak be, és közülük néhányat 2 évnél is hosszabb ideig kezeltek – a Rilonacept Regeneronnal kapcsolatban jelentett mellékhatások felsorolása alább található, a következő gyakorisági osztályozás szerint: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$) vagy nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$).

A kis esetszám miatt a „gyakori” kategóriába kerültek azok a mellékhatások, amelyekről legalább két beteg esetén beszámoltak.

2. táblázat: CAPS-ban szenvedő betegek Rilonacept Regeneron-kezelése során észlelt mellékhatások

MedDRA szervrendszer	Mellékhatás	Gyakoriság
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Az injekció beadásának helyén jelentkező reakciók, például erythema, véraláfutás, pruritus, duzzanat, gyulladás, fájdalom, dermatitis, oedema, hólyagos urticaria	nagyon gyakori
	Fáradékonyosság	gyakori
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Felső légúti fertőzés; sinusitis	nagyon gyakori
	Bronchitis; gastroenteritis; vírusfertőzések; bőr-, szem- és fül-fertőzések; pneumonia	gyakori
	Bakteriális meningitis	nem gyakori
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Emelkedett eosinophilszám	gyakori
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás	nagyon gyakori
	Szédülés	gyakori
Érbetegségek és tünetek	Hypertensio, kipirulás	gyakori
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	Vertigo	gyakori
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Iritis	nem gyakori
Pszichiátriai kórképek	Szorongás, insomnia	gyakori
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Túlérzékenység	gyakori

Fertőző betegségek és parazita-fertőzések

A pivotális vizsgálat „A” része során (lásd 5.1 pont) a vizsgáló orvos által a kezeléssel összefüggésben állónak tekintett fertőzések előfordulása gyakoribb volt a Rilonacept Regeneronnal kezelt betegcsoportban (9%), mint a placeboval kezelt körében (0%). Az aktív kezelés random leállításával végzett „B” részben a fertőzések előfordulási gyakorisága megegyezett a Rilonacept Regeneron- (0%) és a placebo-csoportban (4%). A vizsgálat „A” részét a téli hónapokban kezdték meg, míg a „B” részt nagyrészt a nyári hónapokban végezték.

Különböző betegpopulációkon végzett placebo-kontrollos vizsgálatokban, melyek során összesen 336 beteget kezeltek rilonacepttel és 165 beteg kapott placebót, a fertőzések előfordulási gyakorisága 6,8% volt a rilonacept-kezelés (0,44/expozíciós betegév), és 3% placebo alkalmazása mellett (0,19/expozíciós betegév).

Súlyos fertőzés

Egy CAPS-ban szenvedő betegekkel végzett nyílt vizsgálat során egy beteg sinusitis és bakteriális meningitis (*Streptococcus pneumoniae*) következtében meghalt.

Felnőttkori Still-betegségben szenvedő betegekkel végzett vizsgálat során egy betegnél alakult ki a könyök *Mycobacterium intracellulare* által okozott fertőzése, intraarticularis glükokortikoid injekció beadását követő, feltételezett mycobacterium forrással történt lokális expozíció következményeként. Egy polymyalgia rheumaticában szenvedő betegek körében végzett vizsgálatban egy betegnél hospitalizációt igénylő bronchitis és sinusitis alakult ki.

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

A pivotális vizsgálat kezdeti, placebo-kontrollos részében a Rilonacept Regeneronnal kezelt betegek körében az átlagos haemoglobinszint növekedését, és a neutrophilszám, illetve a vérlemezkészám átlagértékének csökkenését figyelték meg. Ezeket a változásokat nem értékelték klinikailag jelentősnek, és valószínűleg a CAPS-ban fennálló krónikus gyulladásos állapot mérséklődésének tulajdonítható, amelyet az akut-fázis válasz csökkenése kísér.

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

CAPS-ban szenvedő betegek körében a leggyakoribb és következetesen jelentett, a kezeléssel összefüggésbe hozható nemkívánatos esemény az injekció helyén fellépő reakció volt. Az IBH reakciók közé többek között az erythema, a duzzanat, a viszketés és a véraláfutás tartozott. A legtöbb IBH reakció egy vagy két napig tartott. A CAPS-ban szenvedő betegek körében végzett vizsgálatok során az IBH reakció soha nem volt súlyos, és egy beteg sem lépett ki a vizsgálatból emiatt.

Immunogenitás

Klinikai vizsgálatok során CAPS-ban szenvedő betegeknél a rilonacept-receptor doménjén ellen irányuló antitesteket mutattak ki ELISA módszerrel a Rilonacept Regeneronnal történt kezelés után. Legalább 6 héten keresztül Rilonacept Regeneron-kezelésben részesülő 55 beteg közül 19-nél (35%) mutattak ki legalább egy alkalommal a kezeléssel eredően képződött kötő antitest-pozitivitást. A 19 beteg közül 7 esetben találtak pozitivitást az utolsó értékelés során (a vizsgálat kiterjesztett, nyílt szakaszának 18. vagy 24. hetében), és 5 betegnél volt legalább egy alkalommal pozitív a neutralizáló antitest-vizsgálat. Az antitest-aktivitás nem mutatott összefüggést sem a klinikai hatásossággal, sem a biztonságossággal.

Az adatok a betegek azon százalékát jelentik, akiknél a specifikus vizsgálatok eredménye rilonacept-antitest pozitivitást mutatott. Ezeket az eredményeket a vizsgálat szenzitivitása és specificitása nagymértékben befolyásolja. A vizsgálatok során az antitest-pozitivitás megfigyelt gyakoriságát számos tényező befolyásolhatja, például a teszt szenzitivitása és specificitása, a minta kezelése, az egyidejűleg szedett gyógyszerek és az alappetegség. Ezen okok miatt a rilonacept elleni és más gyógyszerek elleni antitestképződés előfordulási gyakoriságának összehasonlítása félrevezető lehet.

Eltérések a lipid paraméterekben

A krónikus gyulladásos betegségben szenvedő betegeknél a koleszterin- és lipid-koncentráció csökkenhet. Rilonacept Regeneronnal kezelt, CAPS-ban szenvedő betegeknél a nyílt vizsgálat 6. hetét követően a kiindulási koncentrációhoz képest az összkoleszterinszintben 19 mg/dl-es, a HDL-koleszterinszintben 2 mg/dl-es, az LDL-koleszterinszintben 10 mg/dl-es, a trigliceridszintben pedig 57 mg/dl-es átlagos emelkedést figyeltek meg. Az orvosoknak ellenőrizniük kell betegeik lipidprofilját (például 2-3 hónap elteltével), és a kardiovaszkuláris kockázati tényezők és az aktuális irányelvek alapján fontolóra kell venniük a lipidszint-csökkentő terápia bevezetését.

4.9 Túlادagolás

Túlادagolásról nem számoltak be. A készítmény biztonságosan alkalmazható maximális koncentrációját nem határozták meg.

A Rilonacept Regeneron intravénás alkalmazása 2000 mg havi adagig egy másik betegpopulációban legfeljebb 6 hónapon keresztül általában jól tolerálhatónak bizonyult. Egy osteoarthritis betegek körében végzett vizsgálat során egy betegnél átmeneti neutropenia (abszolút neutrophilszám $<1 \times 10^9/l$) alakult ki nagyon nagy adag (2000 mg) alkalmazása után. Klinikai vizsgálatok során a készítményt kisszámú, CAPS-ban szenvedő betegnél legfeljebb körülbelül 2 éven át vagy hosszabb ideig, RA-ban szenvedő betegeknél pedig legfeljebb 6 hónapig, maximálisan heti 320 mg összadózisban, subcutan alkalmazva nem tapasztaltak dóziskorlátozó toxicitásra utaló jelet.

Túlادagolás esetén a betegeknél javasolt figyelemmel kísérni minden, mellékhatások okozta panaszt vagy tünetet, és azonnal megfelelő tüneti kezelést kell kezdeni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Interleukin inhibitorok, ATC kód: L04AC04

Ez a gyógyszer ún. „kivételes forgalomba hozatali engedéllyel” rendelkezik, ami azt jelenti, hogy a gyógyszer alkalmazására vonatkozóan – a betegség ritka előfordulása miatt – nem áll rendelkezésre teljes körű információ. Az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) minden rendelkezésére bocsátott új információt évente felülvizsgál, és szükség esetén módosítja az alkalmazási előírást.

Hatásmechanizmus

A rilonacept dimér fúziós fehérje, amely a humán IgG1 Fc-részehez sorosan kapcsolva tartalmazza a humán típusú interleukin-1 receptor (IL-1RI) extracelluláris részeinek ligandkötő doménjeit és az IL-1 receptor kísérőfehérjét (IL-1RAcP). A rilonacept kötődik az IL-1 citokinhez, és gátolja annak aktivitását, valamint kötődik az IL-1 β és IL-1 α citokinekhez is, amelyek számos gyulladásos betegségben szerepet játszó elsődleges citokinek. A rilonacept kötődik az endogén IL-1 receptor antagonistához is (IL-1ra), de kisebb affinitással, mint az IL-1 β -hoz, illetve az IL-1 α -hoz.

Farmakodinámiás hatások

Klinikai vizsgálatokban azok a CAPS-ban szenvedő betegek, akiknek szervezetében az IL-1 $\square$ túlzott, szabályozatlan termelődése figyelhető meg, gyorsan reagálnak a rilonacept-kezelésre, vagyis laboratóriumi paramétereik, például a C-reaktív protein (CRP) és a szérum amiloid A (SAA) szintje, a magas leukocytaszám és a magas vérlemezkeszám gyorsan visszatér a normálértékre.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Két, egymást követően végzett részből („A” és „B”) álló, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálat keretében, ugyanazon betegpopuláción mutatták ki a rilonacept biztonságosságát és hatásosságát a CAPS-ák, köztük a FCAS, más néven familiáris hideg urticaria szindróma (FCAS) és az MWS kezelésében. A vizsgálat hatásosságát értékelő részébe 47 beteget vontak be, közülük 44 betegnél FCAS, 3 betegnél pedig MWS diagnózist állítottak fel korábban. A vizsgálat nyílt szakaszába – melynek során a hatásosságra vonatkozóan gyűjtöttek adatokat – további 12 beteget vontak be, 8 felnőttet, akiknek FCAS-a volt, és 4 serdülőt (13-16 év között), akik közül háromnál FCAS, egyenél pedig FCAS/MWS kevert tünetei álltak fenn. A későbbiekben négy további serdülőt (12-17 év közöttieket, a diagnózis mind a négy esetben FCAS volt) vontak be a vizsgálat nyílt, kiterjesztett szakaszába, melynek során hatásossági értékelésekre vonatkozó adatokat nem gyűjtöttek. A hatásosságot csak olyan betegek esetében értékelték, akiknél az NLRP3/CIAS1 génmutáció bizonyított volt.

Az „A” rész egy 6 hetes, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos időszakból állt, melynek célja a 320 mg-os teljes adagban, majd heti 160 mg adagban adott rilonacept hatásának értékelése volt.

Az „A” részt követően a betegek azonnal beléptek a vizsgálat „B” részébe. Ez egy 9 hétig tartó egyszersen vak (a betegek számára vakon végzett) részből állt, melynek során a betegek heti 160 mg rilonacept-kezelésben részesültek, valamint egy 9 hetes, kettős vak időszakból, amikor random módon leállították a kezelést, vagyis a betegeket random módon sorolták be a továbbra is heti 160 mg rilonacept-kezelésben részesülő vagy a placebót kapó csoportba.

Ezt követően a betegeknél felajánlották annak lehetőségét, hogy belépjenek a vizsgálat 24 hetes nyílt kiterjesztésébe, melynek során a betegek heti 160 mg rilonacept-kezelésben részesültek.

Egy naponta kitöltendő kérdőív segítségével a betegek a CAPS alábbi 5 jelét és tünetét értékelték: egy 0-tól (nincs, súlyosság nem értékelhető) 10-ig (nagyon súlyos) terjedő skálán: ízületi fájdalom, kiütés, láz/hidegrázás, szemvörösség/fájdalom és fáradtság. A vizsgálat során a tünetpontszámok átlagát értékelték, a kiindulás és a kezelés vége közötti változás alapján.

A 3. táblázat mutatja az átlagos tünetpontszámok változását a vizsgálat randomizált párhuzamos csoportos periódusában („A” rész) és a randomizált megvonásos periódusában („B” rész). Az „A”

részben a rilonacepttel kezelt betegek 84%-a tapasztalta az átlagos tünetpontszámok csökkenését, szemben a placebót kapó betegek 13%-ával ($p < 0,0001$). A „B” részben az átlagos tünetpontszám nagyobb emelkedést mutatott a placebóra átváltított betegeknél, mint azoknál, akik továbbra is rilonaceptet kaptak.

A legtöbb betegnél a rilonacept-kezelés megkezdését követően egy napon belül megfigyelhető volt a fő tünetek pontszámaiban bekövetkezett javulás. A rilonacepttel kezelt betegek nagyobb javulást tapasztaltak az összetett végpont mind az öt komponense esetén, mint a placeboval kezelt betegek.

Az „A” részben a 21 napos kezelés előtti kiindulási időszakban és a végponti, kezelési periódusban azon napok átlagos száma, amikor a tünetek „fellángolását” észlelték (meghatározása szerint olyan nap, amikor a betegnaplóban az átlagos tünetpontszám 3-nál nagyobb volt) a kiindulási 8,6-ról a végpont idejére 0,1-re csökkent a rilonacepttel kezelt betegcsoportban, míg a placebo-csoportban 6,2-ről 5,0-re változott ($p < 0,0001$ vs. placebo).

A rilonacept-csoportban a placebo-csoportéhoz képest a betegek szignifikánsan nagyobb hányada tapasztalt javulást az összetett pontszámban a vizsgálat megkezdéséhez viszonyítva [legalább 30%-ost (a betegek 96% vs. 29%-a), legalább 50%-ost (87% vs. 8%) és legalább 75%-ost (70% vs. 0%) ($p < 0,0001$)].

Az „A” és a „B” részben a betegség globális aktivitásának az orvos és a beteg általi értékelése és a beteg értékelése arról, hogy betegsége milyen mértékben korlátozza mindennapi aktivitásában, jelentősen jobb volt a rilonacepttel kezelt betegcsoportban, mint a placebo-csoportban.

A C-reaktív protein (CRP) átlagos koncentrációja a kiindulási értékhez viszonyítva jelentősen csökkent a rilonacepttel kezelt betegcsoportban, a placeboval kezelt betegeknél azonban nem változott. A rilonacept-kezelés hatására a szérumban amiloid A (SAA) koncentrációja is jelentősen csökkent a kiinduláshoz képest, de a normál tartományban maradt.

A vizsgálat nyílt kiterjesztése során a tünetpontszámok átlagértékeinek, valamint a szérumban CRP- és a szérumban SAA-koncentrációjának csökkenése akár egy éven keresztül is fennmaradt.

3. táblázat: A tünetpontszámok átlaga felnőtteknél (18 éves vagy idősebb betegeknél)

„A” rész	Placebo (n=24)	Rilonacept (n=23)	„B” rész	Placebo (n=23)	Rilonacept (n=22)
Kezelés előtti, kiindulási időszak (-3–0. hét)	2,4	3,1	Aktív rilonacept kiindulási időszak (13–15. hét)	0,2	0,3
Végponti időszak (4–6. hét)	2,1	0,5	Végponti időszak (22–24. hét)	1,2	0,4
A kiindulási időszak és a végpont közötti átlagos változás	-0,3	-2,6*	A kiindulási időszak és a végpont közötti átlagos változás	0,9	0,1**
p-érték a kiinduláshoz képest bekövetkező változás csoporton belüli összehasonlítására	NS	$p < 0,0001$	p-érték a kiinduláshoz képest bekövetkező változás csoporton belüli összehasonlítására	$p < 0,0001$	NS

* $p < 0,0001$, a rilonacept vs. placebo összehasonlítása

** $p < 0,001$, a rilonacept vs. placebo összehasonlítása

NS = nem szignifikáns

A 24- hetes nyílt kiterjesztés végén és a kiinduláskor kapott fő tünetpontszámok időátlagolt napi átlagértékeinek összehasonlításával elkészítették a hatásosságot mutató adatok korcsoportok és diagnózis szerinti értékelését. Azon felnőttek eredményeit, akik a vizsgálat „A” részébe léptek be, elkülönítve mutatja a táblázat azon felnőttekétől, akik közvetlenül a nyílt kiterjesztési szakaszba léptek be, a közvetlenül a nyílt kiterjesztésbe belépő négy serdülő adatai pedig egyénenként vannak megadva.

4. táblázat: A fő tünetpontszámok kor és diagnózis szerint a 24 hetes nyílt kiterjesztési szakasz végén

Csoport	Korcsoport (tartomány)	Diagnózis	Kiindulási átlagos fő tünetpontszám	24. hét Átlagos fő tünetpontszám	A kiinduláshoz képest történt csökkenés
Az „A” részbe belépett felnőttek	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%
A nyílt kiterjesztési szakaszba belépett felnőttek	18 - <65 (18, 56)	FCAS n=8	2,3	0,2	93,0%
A nyílt kiterjesztési szakaszba belépett serdülők	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 Farmakokinetikai tulajdonságok

Subcutan alkalmazást követően a rilonacept biohasznosulásának becsült értéke hozzávetőlegesen 50%.

CAPS-ban szenvedő betegeknél a rilonacept legfeljebb 48 hétig tartó, heti 160 mg subcutan alkalmazását követően az átlagos mélyponti koncentráció egyensúlyi állapotban hozzávetőlegesen 24 µg/ml volt. Az egyensúlyi állapot 6 hét elteltével állt be.

5. táblázat: Rilonacept farmakokinetikai tulajdonságai¹ egyensúlyi állapotban.

Paraméter	Érték
C _{max} (mg/l)	31,5
AUC (nap mg/l)	198
CL /F (l/nap)	0,808
T _{1/2} terminális (nap)	7,72

¹ Populáció FK modellezés alapján

² Számított értékek.

Speciális betegcsoportok

Májkárosodásban szenvedő betegekre vonatkozóan farmakokinetikai adatok nem állnak rendelkezésre. Mint más nagyméretű fehérjék esetében, a rilonacept eliminációja valószínűleg proteolitikus bontással és a célpont által mediált clearance-szel történik. Ennek következtében a károsodott májfunkció várhatóan nem befolyásolja klinikailag jelentős mértékben a rilonacept farmakokinetikáját.

Végstádiumú vesebetegek (ESRD) körében egyszeri dózis adásával végzett vizsgálat eredményei alapján a rilonacept eliminációjának sebessége nem csökkent. A rilonacept renális eliminációja ez alapján a kiürülésben kisebb szerepet játszik. Veseelégtelenség esetén az adagot nem szükséges módosítani.

Nem végeztek vizsgálatot a kor, a nem vagy a testtömeg rilonacept-expozícióra gyakorolt hatásainak értékelésére. A klinikai vizsgálatból származó korlátozott adatok alapján dinamikus egyensúlyi állapotban a mélyponti koncentráció nők és férfiak esetében hasonló. Az életkor (26-78 év) és a testtömeg (50-120 kg) nem befolyásolta jelentős mértékben a rilonacept mélyponti koncentrációját. A rassz hatását nem lehetett értékelni, mert a CAPS-ban szenvedő betegek körében végzett vizsgálatban csak a kaukázusi rasszba tartozó betegek vettek részt, ami a betegség epidemiológiai jellemzőit is tükrözi.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt dózistoxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény nem jelent különleges veszélyt az emberre.

A reprodukció toxicitást állatokon vizsgálták. Egerekben a rilonacept murin analógia nem befolyásolta a fertilitást. A rilonacept embrionális és magzati fejlődésre gyakorolt hatásait majmokon, a humán adagot körülbelül négyszeresen meghaladó dózisok alkalmazásával vizsgálták. A kezelt csoportokban a β -ösztadiol koncentrációjának csökkenését tapasztalták. Az eredmény jelentősége nem ismert. Egy prenatális és posztnatális reprodukció toxicitási vizsgálat során a rilonacept murin analógiát adták egereknek subcutan formában, 20, 100 vagy 200 mg/kg adagban, hetente három alkalommal (a legnagyobb adag testfelületre számítva hozzávetőlegesen hatszorosa a 160 mg-os fenntartó adagnak), és nem tapasztaltak a kezeléssel összefüggő hatást.

A rilonacept mutagén és karcinogén hatásának értékelésére állatokon nem végeztek genotoxicitási vagy hosszú távú vizsgálatokat.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Por

Glicin

Arginin-hidroklorid

Hisztidin

Hisztidin-hidroklorid-monohidrát

Polietilén-glikol 3350

Szacharóz

Oldószer

Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Injekciós üveg

2 év.

Hígított oldat

Mikrobiológiai biztonságossági szempontból a készítményt feloldást követően minél hamarabb, de 3 órán belül mindenképpen fel kell használni, mert nem tartalmaz tartósítószert. Amennyiben a készítményt nem azonnal használják fel, akkor a felhasználásra kész állapotban a felhasználásig eltelt időért és tárolási körülményekért a felhasználó felelős, és a tárolási idő 2 – 8°C-on nem haladhatja meg a 24 órát.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

A gyógyszer feloldás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Port tartalmazó injekciós üveg

220 mg rilonaceptet tartalmazó, gumidugóval és lakkozott, lepattintható alumínium lemezzel lezárt 20 ml-es, I. típusú üvegből készült átlátszó injekciós üveg.

Oldószert tartalmazó injekciós üveg

5 ml injekcióhoz való vizet tartalmazó LDPE (kissűrűségű polietilén) injekciós üveg

A csomagolás tartalma:

4 db, oldatos injekcióhoz való port tartalmazó injekciós üveg

4 db, oldószert tartalmazó injekciós üveg

8 db, egyszer használatos 3 ml-es fecskendő

8 db, egyszer használatos 27 G-s, 12,7 mm-es tű

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A feloldásra vonatkozó útmutatások

Beadás előtt a Rilonacept Regeneron port aseptikus technika alkalmazásával fel kell oldani 2,3 ml oldószerezrel (injekcióhoz való vízzel).

A 2,3 ml oldószert az oldószerez injekciós üvegből kell felszívni, miután azt közvetlenül csatlakoztatták egy 3 ml-es fecskendőhöz, majd ezt követően a port tartalmazó injekciós üvegbe kell fecskendezni a feloldáshoz a 27 G-s, 12,7 mm-es tűvel (hogy a végleges feloldott térfogat 2,75 ml legyen). Az oldószerezrel történő feloldáshoz használt fecskendőt és a tűt ezt követően ki kell dobni, és nem szabad a subcutan injekció beadásához használni. Az oldószerez hozzáadása után az injekciós üveg tartalmát az üveg körülbelül 1 percig tartó rázogatóásával kell feloldani, majd körülbelül 1 percig állni kell hagyni. A keletkezett 80 mg/ml koncentrációjú oldat legfeljebb 2 ml felszívható mennyiséget eredményez a subcutan injekció beadásához.

A feloldott oldat viszkózus, tiszta és színtelen vagy halványsárga. A beadás előtt alaposan vizsgálja meg a feloldott oldatot, hogy nem színeződött-e el, illetve nem tartalmaz-e részecskéket. A termék nem használható fel, ha elszíneződött, vagy részecskéket tartalmaz.

A beadásra vonatkozó útmutatások

A subcutan injekció beadásához aseptikus technika alkalmazásával szívja fel a javasolt adag mennyiségét az oldatból, vagyis legfeljebb 2 ml-t (160 mg), egy 3 ml-es fecskendőhöz csatlakoztatott, új 27 G-s, 12,7 mm-es injekciós tűvel.

A subcutan injekció beadásának helyét – például a hason, a combon vagy a felkaron – váltogatni kell. Az injekciót soha nem szabad véraláfutásos, vörös, nyomásérzékeny vagy indurált bőrbe beadni.

A Rilonacept Regeneron injekció beteg vagy gondozója által végzett első beadását képzett egészségügyi dolgozónak kell felügyelnie. A beteg számára az injekció önálló beadásához szükséges helyes injekciós technika megfelelő útmutatást kell biztosítani, és meg kell győződni róla, hogy a beteg rendelkezik az injekció megfelelő beadásához szükséges képességekkel.

Hulladékártalmatlanítás

Minden injekciós üveg egyszer használatos. Az injekciós üveget az oldat felszívását követően ki kell dobni.

A betegeknek és gondozóiknak útmutatást kell adni az injekciós üvegek, tűk és fecskendők megfelelő módon történő kidobására vonatkozóan.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/09/582/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2009. október 23.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma:

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK)
GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK
VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK) GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának neve és címe

Regeneron Pharmaceuticals Inc.
81 Columbia Turnpike, Rensselaer,
New York 12144
Amerikai Egyesült Államok

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS A HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont)

• **Gyártási tételek hivatalos végfelszabadítása**

Az Európai Parlament és Tanács 2001/83/EK irányelvének 114. cikke értelmében a gyártási tétel hivatalos végfelszabadítását egy állami laboratórium vagy egy erre a célra kijelölt laboratórium végezheti.

C. FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának meg kell győződnie arról, hogy a forgalomba hozatal előtt minden olyan orvos, aki várhatóan felírhatja/alkalmazhatja a Rilonacept Regeneront, megkapjon egy orvosoknak szóló tájékoztató csomagot, amely az alábbiakat tartalmazza:

- Alkalmazási előírás
- Orvosoknak szóló tájékoztató
- Betegfigyelmeztető kártya

Az orvosoknak szóló tájékoztatónak tartalmaznia kell az alábbi kulcsfontosságú üzeneteket:

- A Rilonacept Regeneronnal kezelt betegekkel kapcsolatban fennáll a súlyos opportunisták bakteriális, vírusos és gombás fertőzések kialakulásának kockázata;
- Az injekció beadásával kapcsolatosan fennáll az akut reakciók kockázata;
- A betegeknek meg kell mutatni a helyes öninjekciós technikát, amennyiben a betegnek szándékában áll, és képes ennek elsajátítására, valamint az egészségügyi dolgozóknak útmutatást kell adni az alkalmazási hibák jelentéséhez;
- Az immunogenitás fennálló vagy lehetséges kockázatát, amely immunmediált tünetek kialakulásához vezethet;
- Annak szükségességét, hogy az egészségügyi dolgozók a rosszindulatú betegségek kialakulásának esetlegesen fokozott kockázata miatt elvégezzék a beteg éves klinikai vizsgálatát;

- A neutrophilszámot a kezelés kezdete előtt, majd 1 és 2 hónappal azután, ezt követően pedig a Rilonacept Regeneron-kezelés folyamán időszakosan ellenőrizni kell, mivel neutropeniás betegek nem részesülhetnek Rilonacept Regeneron-kezelésben;
- A betegek lipidprofiljában tapasztalható változások ellenőrzésének szükségességét;
- A Rilonacept Regeneron terhes, illetve szoptató nőknél való alkalmazására vonatkozó ismeretek hiányát, ami miatt az orvosnak meg kell beszélnie a kockázatokat a beteggel, amennyiben a beteg terhes lesz vagy terhességet tervez;
- A vakcinákkal való interakciók miatt a betegek megfelelő kezelését;
- Annak lehetőségét, hogy a betegek bevonhatók egy nyilvántartás alapján végzett vizsgálatba, amely elősegíti a készítmény hosszú távú alkalmazásának hatásosságára és biztonságosságára vonatkozó adatok gyűjtését;
- A betegfigyelmeztető kártya funkcióját és használatát.

Farmakovigilanciái rendszer

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának kötelessége biztosítani, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.1 moduljában leírt farmakovigilanciái rendszer a gyógyszer forgalomba helyezése előtt és mindaddig hozzáférhető és érvényes legyen, amíg a gyógyszer forgalomban van.

Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a farmakovigilancia tervben és a gyógyszer hatásossági utánkövető tervben, részletezett farmakovigilanciái tevékenységeket a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt kockázatkezelési tervben, illetve az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek bizottsága (CHMP) által jóváhagyott frissített verzióiban foglaltaknak megfelelően elvégzi.

A CHMP-nek az emberi felhasználásra szánt gyógyszerekre vonatkozó kockázatkezelési rendszerről szóló irányelve szerint a soron következő PSUR (időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés) benyújtásával egyidőben a frissített kockázatkezelési terv is benyújtandó.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben is:

- Olyan új információ esetén, amely hatással lehet az érvényben lévő biztonságossági előírásra, farmakovigilanciái tervre vagy kockázatminimalizálási tevékenységekre.
- Ha a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló újabb, meghatározó eredmények születnek, ezeket 60 napon belül be kell nyújtaniuk.
- Ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza.

Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (PSUR-ok)

A gyógyszerkészítmény PSUR ciklusának a féléves benyújtási ciklust kell követnie, amíg a CHMP eltérően nem dönt.

FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNY BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY HASZNÁLATÁRA VONATKOZÓAN

Nem értelmezhető.

A FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEKRE VONATKOZÓ KÖTELEZETTSÉGEK

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül végre kell hajtania az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
A forgalomba hozatali engedély jogosultjának frissített kockázatkezelési tervet kell	A bizottsági

benyújtania, amely megfelelő módon ismerteti a következő kiegészítő farmakovigilanciái tevékenységet: az embrionális és magzati fejlődésre kifejtett toxikus hatás vizsgálata közönséges makákómajmokon a magzati károsodások lehetséges kockázatainak további vizsgálatához.	határozatról szóló értesítés után egy hónapon belül
---	---

• **FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE VONATKOZÓ SPECIÁLIS KÖTELEZETTSÉGVÁLLALÁS KIVÉTELES KÖRÜLMÉNYEK FENNÁLLÁSAKOR ADOTT FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ESETÉBEN**

Miután ezt a gyógyszert a kivételes körülmények fennállása miatt hagyták jóvá, a 726/2004/EK rendelet 14. cikkének (8) bekezdése szerint a forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
A forgalomba hozatali engedély jogosultja szabályos időközönként biztonságossági és hatásossági adatokat kell szolgáltatnia a felnőttekre és gyermekekre vonatkozó Általános regiszterből. Az a tény, hogy a klinikai vizsgálatokba csak kevés számú gyermeket vontak be, valamint az, hogy nem állnak rendelkezésre adatok az IL-1β hosszú távú gátlására vonatkozóan, problémát jelent a betegség ritka előfordulása miatt. A készítmény gyermekeknél történő alkalmazásának hatásosságáról és biztonságosságáról vezetett regiszterből folyamatosan gyűjteni kell az adatokat, különös tekintettel a fertőzések kockázatára, és az immunreakciók esetleges károsodására, például a vakcinációkra adott reakciókra, valamint a növekedésre. Ezenkívül a forgalomba hozatali engedély jogosultjának értékelnie kell olyan eseteket, amikor a készítmény hatástalanná vált, és meg kell határozni, hogy ennek oka a FK/FD idővel történő megváltozása vagy antitestképződés volt-e. A forgalomba hozatali engedély jogosultjának az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentésekkel együtt rendelkezésre kell bocsátania a betegek vizsgálatba történő bevonásának sebességére, valamint az esetleges időközi eredményekre vonatkozó naprakész adatokat. A betegeket addig kell bevenni a regiszterbe, amíg mindkét alábbi feltétel nem teljesül: 5 éves bevonási időszak és 200 vizsgálatba vont beteg.	Az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéssel együtt
A dinamikus egyensúlyi állapotú expozíció FK-jára vonatkozó további adatok (egyensúlyi AUC, C_{max}, C_{min}) szükségesek, különösen gyermekek köréből. A forgalomba hozatali engedély jogosultjának gyermekeknél farmakokinetikai vizsgálatot kell elvégeznie.	2012. szeptember 30.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

III. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ CSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Rilonacept Regeneron 80 mg/ml por és oldószer oldatos injekcióhoz
rilonacept

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

220 mg rilonacept por injekciós üvegenként. Feloldást követően az oldat milliliterenként 80 mg rilonaceptet tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: glicin, arginin-hidroklorid, hisztidin, hisztidin-hidroklorid-monohidrát, polietilén-glikol 3350, szacharóz és injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por és oldószer oldatos injekcióhoz.

Tartalom:

- 4 db, 220 mg rilonacept port tartalmazó injekciós üveg
- 4 db, 5 ml oldószert tartalmazó injekciós üveg
- 8 db, egyszer használatos 3 ml-es fecskendő
- 8 db, egyszer használatos 27 G-s, 12,7 mm-es tű

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Bőr alá történő beadásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üvegeket tartsa a dobozukban.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDESEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(1)

EU/1/09/582/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A PORT TARTALMAZÓ INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Rilonacept Regeneron 80 mg/ml por oldatos injekcióhoz
rilonacept

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

220 mg rilonacept injekciós üvegenként. Feloldást követően az oldat milliliterenként 80 mg rilonaceptet tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: glicin, arginin-hidroklorid, hisztidin, hisztidin-hidroklorid-monohidrát, polietilén-glikol 3350, szacharóz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos injekcióhoz.
220 mg rilonacept

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Subcutan alkalmazás.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható!
A fénytől való védelem érdekében az injekciós üvegeket tartsa a dobozukban.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/09/582/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ OLDÓSZER CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

A Rilonacept Regeneronhoz való oldószer

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

5 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Injekcióhoz való víz.

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Betegtájékoztató: információk a felhasználó számára

Rilonacept Regeneron 80 mg/ml por és oldószer oldatos injekcióhoz rilonacept

Mielőtt elkezdené alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mely az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Rilonacept Regeneron és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Rilonacept Regeneron alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Rilonacept Regeneront?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Rilonacept Regeneront tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Rilonacept Regeneron és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Rilonacept Regeneron öröklődő hideg autoinflammatorikus szindrómában (FCAS) vagy Muckle-Wells szindrómában (MWS) szenvedő felnőttek és 12 éven felüli serdülők kezelésére szolgál.

A Rilonacept Regeneron az úgynevezett interleukin-gátló gyógyszerek csoportjába tartozik. A Rilonacept Regeneron gátolja az olyan anyagok aktivitását, mint például az interleukin-1 béta (IL-1 béta). A CAPS-ban szenvedő betegek szervezetében túl nagy mennyiségben termelődik az IL-1 béta. Ez olyan tünetekhez vezethet, mint láz, fejfájás, fáradékonyság, bőrkíütés vagy ízületi és izomfájdalom. A Rilonacept Regeneron az IL-1 béta aktivitásának gátlásán keresztül e tünetek csökkenését okozza.

Amennyiben kérdése van a Rilonacept Regeneron hatásmódjával vagy azzal kapcsolatosan, hogy miért írták fel Önnek ezt a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát.

2. Tudnivalók a Rilonacept Regeneron alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Rilonacept Regeneront

- ha allergiás a rilonaceptre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére;
- ha aktív, súlyos fertőzésben szenved.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Rilonacept Regeneron alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

Tájékoztassa orvosát, ha:

- fertőzésben szenved;
- tuberkulózisa van, vagy közeli kapcsolatban volt olyan személlyel, akinek tuberkulózisa volt;
- kórtörténetében visszatérő fertőzés szerepel;
- a közeljövőben valamilyen védőoltást fog kapni.

Gyermekek és serdülők

A Rilonacept Regeneron alkalmazása 12 évnél fiatalabb gyermekeknél körében nem javasolt.

Egyéb gyógyszerek és a Rilonacept Regeneron

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Különösen fontos, hogy tájékoztassa orvosát, ha a felsorolt gyógyszerek valamelyikét szedi:

- az interleukin-1 nevű anyagot gátló egyéb gyógyszerek, például az anakinra vagy a canakinumab;
- tumornekrózis-faktor gátlónak nevezett gyógyszerek (például az etanercept, az adalimumab vagy az infliximab), amelyeket elsősorban reumatikus és autoimmun betegségekben alkalmaznak;
- bármely egyéb, krónikus betegség esetén alkalmazott gyógyszer, mivel a Rilonacept Regeneron befolyásolhatja a májban bizonyos gyógyszerek átalakítását, például a warfarinét is (amely egy vérhígító). Előfordulhat, hogy orvosának el kell végeznie néhány vizsgálatot, és módosítania kell az Ön által alkalmazott ilyen típusú gyógyszerek adagját.

Terhesség és szoptatás

A Rilonacept Regeneron alkalmazását terhes nők körében nem vizsgálták, ezért a gyógyszert a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni, csak nagyon indokolt esetben. Ne essen teherbe a Rilonacept Regeneron-kezelés során, illetve a Rilonacept Regeneron-kezelés során, és az utolsó adag beadását követően legalább hat hétig megfelelő fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia. Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége, vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával.

A Rilonacept Regeneron biztonságossága szoptató nőknél nem ismert. Ha Ön szoptat, akkor a Rilonacept Regeneron alkalmazása előtt kérdezze meg kezelőorvosát.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A CAPS, illetve a Rilonacept Regeneron-kezelés során előforduló tünetek, például a forgó jellegű szédülés (vertigo) befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Amennyiben forgó jellegű érzést tapasztal, akkor ne vezessen, és ne kezeljen szerszámokat, illetve gépeket, amíg újra jól nem érzi magát.

Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni, beszélje meg kezelőorvosával, a nővérrel vagy gyógyszerészével.

3. Hogyan kell alkalmazni a Rilonacept Regeneront?

A gyógyszert mindig az orvos által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

A Rilonacept Regeneron szubkután alkalmazásra szolgál. Ez azt jelenti, hogy egy rövid tűvel a bőr alatti zsírszövetbe kell beadni.

A Rilonacept Regeneron adagja

Felnőttek (beleértve az időseket is)

- A kezdő adag 2 db 2 milliliteres (ml) injekció, azonos napon, a test két különböző helyére beadva.

- Ezt követően, az ajánlott adag 1 db 2 ml-es injekció, hetente egyszer.

Serdülők (12–17 éves kor között)

Az adag a beteg testtömegétől függ és betegenként különböző. Kezelőorvosa fogja megmondani, hogy mekkora adagot kell alkalmaznia.

- A kezdő adag 4,4 milligramm/testtömegkilogramm, de legfeljebb 320 milligramm, egy vagy két injekcióban beadva.
- Ezt követően az ajánlott adag 2,2 milligramm/kilogramm, de legfeljebb 160 mg, hetente egyszer, mindig a hét azonos napján beadva.

Mindkét esetben orvosa számolja ki a beadandó mennyiséget. Lehetséges, hogy a Rilonacept Regeneron adagját a gyermek növekedése során módosítani kell. Mielőtt módosítana az adagon, beszéljen orvosával.

Hogyan kell beadni a Rilonacept Regeneront tartalmazó injekciót?

A Rilonacept Regeneront a bőr alá (szubkután) kell befecskendezni. Az első Rilonacept Regeneron injekció beadása képzett egészségügyi dolgozó felügyelete mellett történik. Önnek vagy gondozójának megtanítják, hogyan kell a port összekeverni (az oldatot elkészíteni), előkészíteni az adagot, és beadni az injekciót.

Kérjük, olvassa el a betegájékoztató végén található „**HASZNÁLATI UTASÍTÁS A RILONACEPT REGENERON POR OLDATOS INJEKCIÓHOZ**” című pontot. Amennyiben kérdése van, forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy ápolójához.

Ha az előírtnál több Rilonacept Regeneront alkalmazott

Ha véletlenül az ajánlott adagnál több Rilonacept Regeneront alkalmazott, azonnal értesítse orvosát.

Ha elfelejtette alkalmazni a Rilonacept Regeneront

Ha kihagyott egy adagot a Rilonacept Regeneronból, és ez eszébe jut pár napon belül, a lehető leghamarabb adja be magának. A következő adagot akkor adja be, amikor az egyébként esedékes lenne. Ne alkalmazzon kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására. Ne alkalmazza a Rilonacept Regeneront heti egynél többször.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Azonnal mondja el orvosának, ha a Rilonacept Regeneron alkalmazása során az alábbi súlyos mellékhatások bármelyikét észleli:

- **Súlyos fertőzések.** Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha a Rilonacept Regeneron-kezelés folyamán fertőzés tünetei alakulnak ki Önnél, például
- 3 naphál tovább tartó láz vagy egyéb olyan tünet, amit fertőzés okozhat, például tartós köhögés vagy fejfájás, helyi bőrpír, melegség vagy duzzanat.

Súlyos fertőzés kialakulása esetén abba kell hagyni a Rilonacept Regeneron-kezelést.

- **Allergiás reakciók.** Ha a Rilonacept Regeneron-kezelés során allergiás (túlérzékenységi) reakció tüneteit észleli (például mellkasi szorító érzés, zihálás, légzési nehézség, erős szédülés, az ajkak duzzanata vagy kiütések jelentkezése az injekció alkalmazása után), hagyja abba a Rilonacept Regeneron alkalmazását, és azonnal forduljon orvoshoz.

Nagyon gyakori mellékhatások (10 beteg közül 1 vagy több beteget érint)

- Az injekció beadásának helyén fellépő reakciók (például bőrpír, duzzanat, viszketés és véraláfutás az injekció helyén).
- Felső légúti fertőzés

- Melléküreg-fertőzés
- Fejfájás

Gyakori mellékhatások (100 beteg közül 1–10 beteget érint)

- Vírusfertőzés
- Hörghurut
- Bőr-, szem és fülfertőzés
- Fáradékonyság
- Emelkedett vérnyomás
- Tüdőgyulladás
- Gyomor-/bélfertőzés
- Szédülés
- Kipirulás
- Allergiás reakció
- Szorongás
- Álmatlanság (inszomnia)

Nem gyakori mellékhatások (1000 beteg közül 1–10 beteget érint)

- Agyhártyagyulladás
- Szemgyulladás (iritisz)

Előfordulhat változás a vér koleszterinszintjében és a vörsejtek számában. Ezeket orvosa rendszeresen ellenőrizni fogja.

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik.

5. Hogyan kell a Rilonacept Regeneront tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Az injekciós üveg címkéjén és a dobozon feltüntetett lejárati idő (Felhasználható) után ne alkalmazza a gyógyszert. A lejárati idő a megadott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben tárolandó! Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üvegeket tartsa a dobozukban.

A Rilonacept Regeneron oldatot elkészítését követően tanácsos azonnal felhasználni, mivel tartósítószer nem tartalmaz. Szükség esetén az oldat az összekeverést követően szobahőmérsékleten még legfeljebb 3 órán át tárolható.

Az oldat viszkózus, tiszta és színtelen vagy halványsárga. Beadás előtt alaposan vizsgálja meg az oldatot, hogy nem színeződött-e el, illetve nem tartalmaz-e részecskéket. Ne alkalmazza a gyógyszert, ha az elszíneződött, vagy részecskéket tartalmaz.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy a már nem használt gyógyszereit miként dobja el. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Rilonacept Regeneron

- A készítmény hatóanyaga a rilonacept. 220 mg rilonacept port tartalmaz injekciós üvegenként. Feloldást követően az oldat milliliterenként 80 mg rilonaceptet tartalmaz.
- A por egyéb összetevői: glicin, arginin-hidroklorid, hisztidin, hisztidin-hidroklorid-monohidrát, polietilén-glikol 3350 és szacharóz. Az oldószer injekcióhoz való víz.

Milyen a Rilonacept Regeneron készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás

- A Rilonacept Regeneron oldatos injekció készítéséhez való por formájában, injekciós üvegben kerül forgalomba. A por fehér vagy törtfehér,
- Az oldószer 5 ml injekcióhoz való vizet tartalmazó 5 ml-es átlátszó műanyag injekciós üvegben kerül forgalomba. Az oldószer színtelen folyadék.

A csomagolás tartalma:

4 db, oldatos injekcióhoz való port tartalmazó injekciós üveg
4 db, oldószert tartalmazó injekciós üveg
8 db, egyszer használatos 3 ml-es fecskendő
8 db, egyszer használatos 27 G-s, 12,7 mm-es tű

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Ezt a gyógyszert „feltételes jóváhagyással” engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszerre vonatkozóan további adatokat kell benyújtani.

Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és szükség esetén ezt a betegtájékoztatót is módosítja

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információk az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

A betegtájékoztató az EU/EGT összes hivatalos nyelvén elérhető az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján.

HASZNÁLATI UTASÍTÁS A RILONACEPT REGENERON POR OLDATOS INJEKCIÓHOZ

Lásd még **3. pont „Hogyan kell alkalmazni a Rilonacept Regeneront?”**

Az alkalmazás előtt alaposan olvassa el ezt a használati utasítást.

Szükséges eszközök:

Az alábbiakban felsorolt eszközök a Rilonacept Regeneron minden csomagolásában megtalálhatók:

- 8 db steril, 3 ml-es egyszer használatos fecskendő
- 8 db steril egyszer használatos tű (27 G-s, 12,7 mm-es tű)
- 4 db Rilonacept Regeneron port tartalmazó injekciós üveg
- 4 db steril vizet (oldószert) tartalmazó injekciós üveg

Továbbá gyógyszerárban juthat hozzá az alábbiakban felsorolt eszközökhöz, amelyek nincsenek benne a Rilonacept Regeneron csomagolásában:

- Alkoholos törlőkendők
- Gézlapok
- Szűrásálló tartály a használt tűk, fecskendők és injekciós üvegek kidobásához

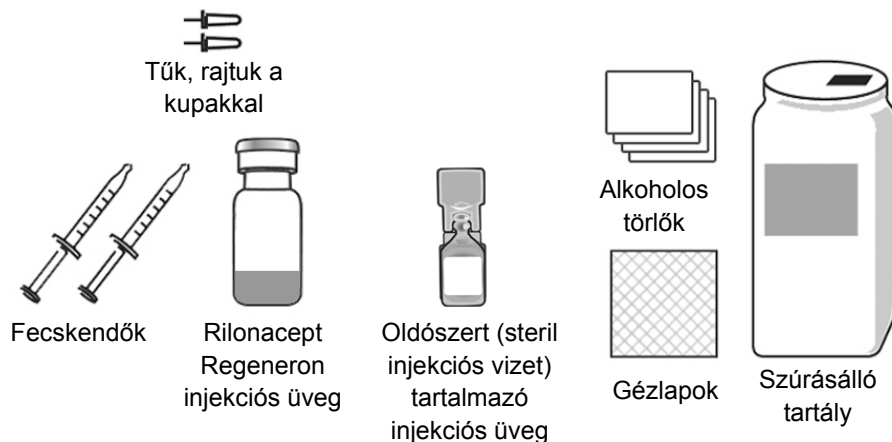
Ezeket kérje gyógyszerészétől.

A Rilonacept Regeneron alkalmazásakor követendő általános szabályok:

- Ellenőrizze a Rilonacept Regeneron dobozán és az injekciós üvegen feltüntetett lejárati időt (hónap és év). Ez az injekciós üveg címkéjén és a dobozon a „Felhasználható” felirat mellett található. A lejárati idő után ne alkalmazza a Rilonacept Regeneront. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Ne érintse meg kezével a tűket és a Rilonacept Regeneron injekciós üvegén található gumidugót. Ha megérintette a gumidugót, tisztítsa meg egy új alkoholos törlőkendővel.
- Ha megérint egy tűt, vagy a tű hozzáér bármilyen felülethez, akkor az egész fecskendőt dobja a szűrásálló tartályba, és vegyen elő egy új fecskendőt.
- A tűket és a fecskendőket ne használja fel újra.
- Nagyon fontos, hogy közvetlenül a használat után a hozzá csatlakoztatott tüvel együtt kidobjon minden fecskendőt a szűrásálló tartályba, nehogy véletlenül megsúrja velük magát vagy másokat.
Ne próbálja meg visszahelyezni a tű kupakját.

1. LÉPÉS: Előkészületek az injekció beadásához

1. Alaposan mosson kezet.
2. Készítse elő az alábbi eszközöket egy tiszta, lapos felületre (lásd 1. ábra).
 - 2 db steril, 3 ml-es egyszer használatos fecskendő
 - az egyik a steril víz (oldószert) Rilonacept Regeneron porhoz való adagolására,
 - a másik az injekció beadására szolgál;
 - 2 db egyszer használatos, steril 27 G-s, 12,7 mm-es tű
 - az egyik a steril víz (oldószert) Rilonacept Regeneron porhoz való adagolására,
 - a másik az injekció beadására szolgál;
 - 1 db Rilonacept Regeneron port tartalmazó injekciós üveg;
 - 1 db steril vizet (oldószert) tartalmazó injekciós üveg;
 - 3 db alkoholos törlőkendő;
 - 1 db gézlap;
 - 1 db szűrásálló tartály a használt tűk, fecskendők és injekciós üvegek kidobásához.



1. ábra

2. LÉPÉS: A Rilonacept Regeneron port tartalmazó injekciós üveg előkészítése

1. Távolítsa el a műanyag kupakot a Rilonacept Regeneron injekciós üvegről.
2. Tisztítsa meg a Rilonacept Regeneron injekciós üveg tetejét egy új, még nem használt alkoholos törlőkendővel, mindig egy irányba törölve az üveg tetejét.
3. Tegye félre az injekciós üveget.

3. LÉPÉS: Az injekcióhoz való steril víz (oldószer) fecskendőbe töltése

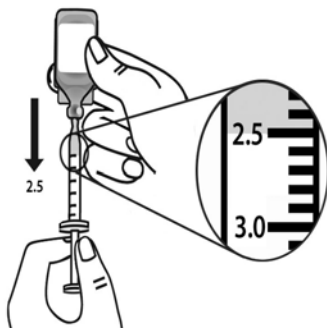
1. Pattintsa le a műanyag fület az injekcióhoz való vizet (oldószer) tartalmazó injekciós üveg tetejéről.
2. Bontsa ki a 27 G-s tű csomagolását, széthúzva a csomagolás füleit. Helyezze tiszta felületre a kupakkal ellátott tűt. A csomagolás füleit széthúzva bontsa ki a fecskendőt.
3. Csatlakoztassa a steril vizet tartalmazó injekciós üveg nyitott tetejét a fecskendő hegyére, úgy, hogy rácsavarja a fecskendőt a steril vizet (oldószer) tartalmazó injekciós üvegre (lásd 2. ábra).



2. ábra

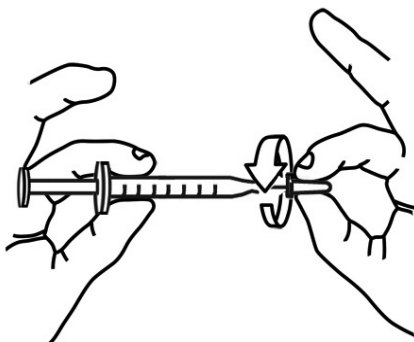
Egyik kezében tartsa a steril vizet (oldószer) tartalmazó injekciós üveget, a másikban a fecskendőt. Óvatosan fordítsa lefelé az injekciós üveget. A fecskendőt szemmagasságban tartva,

lassan húzza vissza a fecskendő dugattyúját a fecskendőn feltüntetett 2,5 ml-es jelig, így felszívja a steril vizet (oldószert) az injekciós üvegből a fecskendőbe (lásd 3. ábra).



3. ábra

5. Távolítsa el az injekciós üveget a fecskendőről. Egyik kezével tartsa a fecskendő hengeres részét, a másik kezével pedig csavarja a 27 G-s tűt a fecskendő hegyére, amíg szorosan nem illeszkedik (lásd 4. ábra).



4. ábra

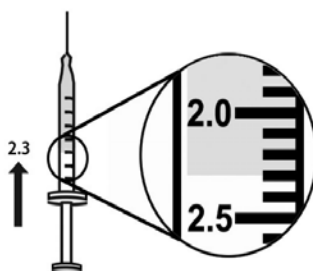
6. Fordítsa meg a fecskendőt, hogy a tű egyenesen felfelé nézzen. Távolítsa el a tű kupakját, egyenesen húzza le, közben ne csavarja se a tűt, se a kupakot. Finoman ütögesse meg a fecskendőt, amíg a légbuborékok fel nem emelkednek a fecskendő tetejére (lásd 5. ábra).



5. ábra

7. Tartsa felfelé a fecskendőt és a tűt. A steril víz jelének a 2,3 ml-es jelölésnél kell lennie (lásd 6. ábra). Ha ennél több steril víz van a fecskendőben, akkor nyomja be a fecskendő dugattyúját,

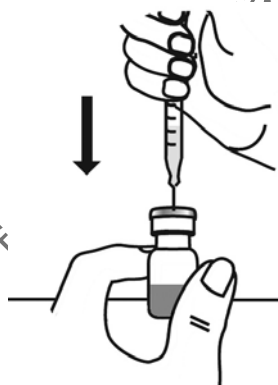
hogy eltávolítsa a felesleges steril vizet, addig nyomja a dugattyút, amíg a víz szintje eléri a 2,3 ml-es jelölést.



6. ábra

4. LÉPÉS: A Rilonacept Regeneron por feloldása az injekcióhoz való steril vízben (oldószerben)

1. Egyik kezével tartsa a Rilonacept Regeneron port tartalmazó injekciós üveget szilárd felületen.
2. A másik kezével fogja meg a steril vizet (oldószert) tartalmazó fecskendőt, és lassan, a tűt függőlegesen lefelé tartva szűrja át a Rilonacept Regeneron port tartalmazó injekciós üveg tetején található gumidugó közepét. Teljesen nyomja le a fecskendő dugattyúját, hogy a steril vizet (oldószert) a fecskendőből az injekciós üvegbe fecskendezze (lásd 7. ábra).

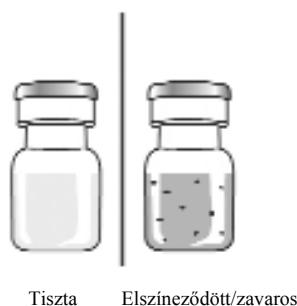


7. ábra

3. Húzza ki a fecskendőt és a tűt a gumidugóból, és dobja ki a szűrásálló tartályba a fecskendőt a rajta lévő tűvel együtt, és a steril vizet (oldószert) tartalmazó injekciós üveget. Ne próbálja meg visszahelyezni a tűre a kupakját.
4. A por és a steril víz (oldószer) keverékét tartalmazó injekciós üveget az aljánál és a tetejénél a hüvelyk- és mutatóujja között fogva tartsa oldalra fektetve (nem függőlegesen), és körülbelül egy percen keresztül gyorsan rázza az üveget ide-oda (oldalirányban).
5. Tegye vissza az injekciós üveget az asztalra, és hagyja ott körülbelül egy percig.
6. Vizsgálja meg, hogy az injekciós üveg nem tartalmaz-e részecskéket vagy fel nem oldódott pormaradványokat.
7. Ha a por nem oldódott fel teljesen, még körülbelül 30 másodpercig rázza ide-oda az injekciós üveget. Hagyja állni az injekciós üveget körülbelül egy percig.
8. Addig ismételje a 7. lépést, amíg a por teljesen fel nem oldódott, és az oldat fel nem tisztul.

9. A feloldott Rilonacept Regeneron oldat sűrű, tiszta, színtelen vagy halványsárga színű folyadék. Ne használja fel az oldatot, ha az elszíneződött, zavaros, vagy apró részecskéket tartalmaz (lásd 8. ábra).

MEGJEGYZÉS: Vegye fel a kapcsolatot gyógyszerészával, és számoljon be róla, ha a feloldott Rilonacept Regeneron oldat elszíneződött, vagy részecskéket tartalmaz.

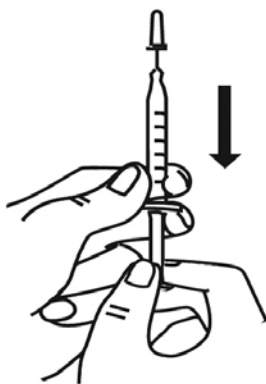


8. ábra

10. A Rilonacept Regeneron por steril vízben (oldószerben) történő feloldását követően tanácsos elkezdni a következő lépést és azonnal felhasználni a gyógyszert. Szükség esetén az oldat a feloldást követően szobahőmérsékleten (20–25 °C) legfeljebb 3 órán át tárolható. A Rilonacept Regeneron fénytől védve tárolandó.

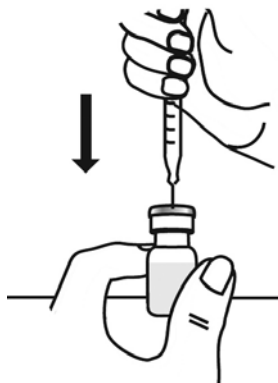
5. LÉPÉS: Az injekció elkészítése

1. Tartsa az oldatot tartalmazó injekciós üveget szilárd felületen, és törölje le az injekciós üveg tetejét egy új alkoholos törlőkendővel.
2. Bontson ki egy új, steril egyszer használatos tűt. Bontson ki egy új, egyszer használatos fecskendőt. Stabilan csatlakoztassa a tűt a fecskendőhöz, anélkül, hogy eltávolítaná a tű tokját.
3. Tartsa a fecskendőt felfelé szemmagasságba. A tű tokját továbbra se távolítsa el, így húzza vissza a fecskendő dugattyúját, ezzel levegőt szív a fecskendőbe. A dugattyút addig a jelig húzza, amely megegyezik az orvosa által az Ön számára felírt beadandó oldat mennyiségével (lásd 9. ábra)



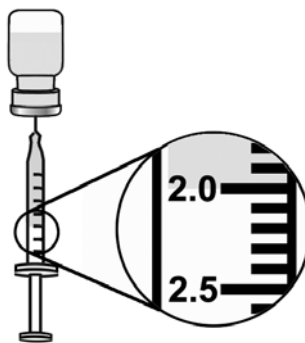
9. ábra

4. Távolítsa el a tű tokját, és közben vigyázzon, nehogy hozzáérjen a tűhöz. Tartsa az injekciós üveget egy vízszintes felületen, és a tűt lassan, egyenesen lefelé tartva szűrje át a gumidugót. Nyomja le a dugattyút, és fecskendezze az injekciós üvegbe a levegőt (lásd 10. ábra).



10. ábra

5. Tartsa az injekciós üveget az egyik, a fecskendőt pedig a másik kezében, és óvatosan fordítsa fejjel lefelé az injekciós üveget, hogy a tű egyenesen felfelé nézzon. Az injekciós üveget tartsa szemmagasságban.
6. A tű hegyét a folyadékban tartva, lassan húzza vissza a dugattyút a fecskendő azon jelzéséig, amely megfelel az orvosa által az Ön számára előírt beadandó gyógyszer mennyiségnek (lásd 11. ábra).



11. ábra

7. Ütögesse meg a fecskendőt, amíg a légbuborékok fel nem szállnak a fecskendő tetejére. Ezt követően lassan és óvatosan nyomja be a dugattyút, hogy az összes levegőt kinyomja a tűn keresztül.
8. Ellenőrizze, hogy az orvosa által felírt mennyiségű gyógyszert tartalmazza-e a fecskendő.
9. Dobja ki az injekciós üveget a szűrásálló tartályba, még akkor is, ha maradt benne gyógyszer. A Riloncept Regeneron injekciós üveget csak egyszer használja fel.
10. Tartsa a fecskendőt és a tűt a kezében, injekciózásra készen. Ne érintse meg a tűt, és ügyeljen rá, hogy semmilyen felülettel ne érintkezzen. Adja be az injekciót a 6. lépésben leírtak szerint.

6. LÉPÉS: Az injekció beadása

1. A Rilonacept Regeneront közvetlenül a bőr rétegei alatt található szövetbe kell beadni. Nem szabad izomba, visszerbe vagy verőérbe adni.

Az injekció beadásának helye

Bőre védelme érdekében injekciót minden alkalommal másik helyre kell beadnia.

Az injekció helyének változtatásával megelőzhető az irritáció kialakulása, és így a gyógyszer jobban felszívódik. Kérdezze meg orvosát az injekció beadási helyének váltogatásával kapcsolatban felmerülő kérdéseiről.

- Ne adja be az injekciót nyomásra érzékeny, piros vagy kemény bőrterületre. Ha egy terület nyomásra érzékeny, vagy kemény tapintatú, válasszon egy másik helyet az injekció beadásához, amíg a nyomásérzékenység vagy „keménység” meg nem szűnik.
- Mondja el orvosának, ha bármilyen bőrreakciót észlel, például bőrpírt, duzzanatot vagy a bőr megkeményedését.
- A Rilonacept Regeneron beadható például a has bal vagy jobb oldalába, vagy a bal, illetve a jobb combba. Ha valaki más adja be Önnek az injekciót, a felkarok is alkalmasak az injekció beadására (lásd 12. ábra):

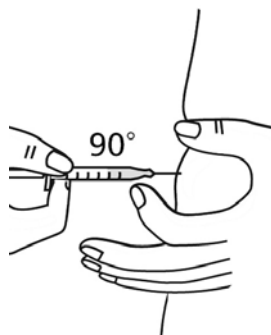
(Ne adja be az injekciót a köldöktől számított 5 cm-en belüli területre)



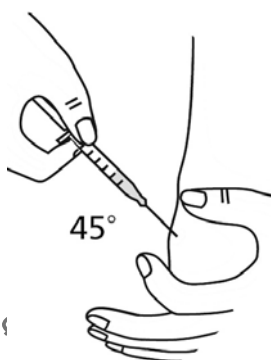
12. ábra

2. Válassza ki az injekció beadásának helyét. Körkörös mozdulatokkal tisztítsa meg ezt a területet egy új alkoholos törlőkendővel. A tisztítást kezdje a terület közepén, és kifelé haladjon. Várja meg, míg az alkohol teljesen megszárad. Az injekció beadása előtt ne érintse meg újra ezt a területet.
3. Egyik kezével fogja meg a fecskendőt, mintha egy ceruzát tartana.

4. A másik kezével finoman csípje össze redőbe a bőrt az injekció beadásának helyén megtisztított terület körül.
5. Egy gyors „célbadobó” mozdulattal szúrja be a tűt egyenesen a bőrbe (90°-os szögben) (lásd 13a. ábra). Ne nyomja be a dugattyút, mialatt a tűt beszúrja a bőrbe. Kisgyermekeknél, vagy olyan személyeknél, akiknek kevés a bőr alatti zsírszövetük, előfordulhat, hogy a fecskendőt és a tűt 45°-os szögben kell tartani (lásd 13b. ábra).



13a. ábra (Felnőttek)



13b. ábra (Kisgyermek, sovány betegek)

6. Miután a tű teljes egészében a bőrben van, engedje el az összecsispített bőrterületet.
7. Szabad kezével fogja meg a fecskendőt az alapjához közel. Finoman húzza vissza a dugattyút. Ha vér jelenik meg a fecskendőben, akkor a tű érbe hatolt. Húzza ki a tűt, és dobja ki a fecskendővel együtt. Kezdje előlről az 1. LÉPÉSTŐL („Előkészületek az injekció beadásához”), és használjon új eszközöket.
8. Ha a fecskendőben nem jelenik meg vér, lassan, állandó sebességgel, a dugattyút teljesen lenyomva adja be a fecskendőben található összes gyógyszert. A teljes adag beadása 30 másodpercig is eltarthat.
9. Húzza ki a tűt a bőrből, és tartson egy steril gézlapot az injekció beadásának helyén néhány másodpercig.
10. Ne tegye vissza a tűre a kupakját! Dobja ki az injekciós üveget, a használt fecskendőket és tűket a szűrásálló tartályba! Ne használtsa újra a tartályt! Az injekciós üvegeket, a tűket és a fecskendőket ne dobja a háztartási hulladékok közé!

11. A szűrő tartály gyermekektől elzárva tartandó! Ha a tartály körülbelül kétharmadára megtelt, dobja ki az orvosa vagy gyógyszerésze által elmondottak szerint.
12. A használt alkoholos törlőkendőket kidobhatja a háztartási hulladékok közé.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Az alábbi információk kizárólag orvosoknak vagy más egészségügyi szakembereknek szólnak, és lehetőleg ismertető formájában találhatók meg:

Javallat

A Rilonacept Regeneron a súlyos tünetekkel járó cryopyrin-asszociált periodikus szindrómákban (CAPS), például familiáris, hideg indukálta autoinflammatoricus szindrómában (FCAS) vagy Muckle-Wells szindrómában (MWS) szenvedő felnőttek és 12 éven felüli gyermekek kezelésére javallt.

Adagolás

Felnőttek

Felnőttek kezelését 320 mg-os telítő adaggal kell megkezdeni. Az adagolást heti egyszeri 160 mg-os injekciókkal kell folytatni. A Rilonacept Regeneront heti egynél többször nem szabad alkalmazni.

Gyermekegyógyászati populáció (12-17 év között)

A kezelést 4,4 mg/kg, de legfeljebb 320 mg-os telítő adaggal kell megkezdeni. Az adagolást heti egyszeri 2,2 mg/kg, legfeljebb 160 mg-os injekciókkal kell folytatni (lásd 1. táblázat). A gyermekek adagját a gyermek növekedésének megfelelően módosítani kell. A beteg vagy a gondozója figyelmét fel kell hívni arra, hogy az adagolás módosítása előtt beszéljen a kezelőorvossal. Gyermekek esetében kevés tapasztalat áll rendelkezésre. A CAPS-val kapcsolatban végzett klinikai program keretében 8, 12-17 év közötti serdülőt kezeltek legfeljebb 18 hónapig.

Gyermekegyógyászati populáció (12 éves korig)

Nem áll rendelkezésre adat a Rilonacept Regeneron 12 év alatti CAPS-ban szenvedő gyermekek körében történő alkalmazására vonatkozóan, ezért a készítmény alkalmazása ebben a gyermekegyógyászati korcsoportban nem javasolt.

Idősek (65 évesek vagy idősebbek)

A rendelkezésre álló adatok arra utalnak, hogy az adagolás módosítása az előrehaladott kor miatt nem szükséges. Mivel azonban 65 éven felüli betegekkel szerzett klinikai tapasztalat korlátozott, ezért elővigyázatosság javasolt.

Beszűkült veseműködés

Az adagolás módosítása nem szükséges enyhe, közepes vagy súlyos fokban beszűkült veseműködésű, illetve végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél. Ilyen betegek esetében a klinikai tapasztalat azonban korlátozott.

Beszűkült májműködés

A Rilonacept Regeneront beszűkült májműködésű betegeknél nem vizsgálták.

Az alkalmazás módja

A Rilonacept Regeneron kizárólag subcutan alkalmazható. Intravenás vagy intramuscularis alkalmazásra nem alkalmas.

A felnőtt telítő adagot két 2 ml-es subcutan injekcióban (összesen 320 mg rilonacept) kell beadni azonos napon, két különböző helyre. Az ezt követő adagokat hetente egyszer, 2 ml-es (160 mg rilonacept) subcutan injekció formájában kell beadni.

Gyermekegyógyászati betegeknél az adagot egy vagy (telítő adag esetén) két subcutan injekció formájában kell beadni, az egy injekcióban beadható maximális mennyiség 2 ml.

Az adag meghatározásának megkönnyítésére az 1. táblázat mutatja a gyermekegyógyászati betegek számára adandó heti injekció adagok mennyiségét.

1. táblázat: A Rilonacept Regeneron adag mennyisége (feloldott állapotban) testtömeg szerint megadva 12-17 év közötti gyermekgyógyászati betegek számára

Testtömeg-tartomány (kg)	Adag mennyisége (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 vagy több	2

Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üvegeket tartsa a dobozukban.

Szükség esetén az oldat a feloldást követően szobahőmérsékleten tárolható, de három órán belül fel kell használni, mert nem tartalmaz tartósítószert.

Útmutató a készítmény feloldásához és beadásához

A feloldásra vonatkozó útmutatások

Beadás előtt a Rilonacept Regeneron port aseptikus technika alkalmazásával fel kell oldani 2,3 ml oldószerrel (injekcióhoz való vízzel).

A 2,3 ml oldószert az oldószeres injekciós üvegből kell felszívni, miután azt közvetlenül csatlakoztatták egy 3 ml-es fecskendőhöz, majd ezt követően a port tartalmazó injekciós üvegbe kell fecskendezni a feloldáshoz a 27 G-s, 12,7 mm-es tűvel (hogy a végleges feloldott térfogat 2,75 ml legyen). Az oldószerral történő feloldáshoz használt fecskendőt és a tűt ezt követően ki kell dobni, és nem szabad a subcutan injekció beadásához használni. Az oldószer hozzáadása után az injekciós üveg tartalmát az üveg körülbelül 1 percig tartó rázogatóásával kell feloldani, majd 1 percig állni kell hagyni. A keletkezett 80 mg/ml koncentrációjú oldat legfeljebb 2 ml felszívható mennyiséget eredményez a subcutan injekció beadásához.

A feloldott oldat viszkózus, tiszta és színtelen vagy halvány sárga. A beadás előtt alaposan vizsgálja meg a feloldott oldatot, hogy nem színeződött-e el, illetve nem tartalmaz-e részecskéket. A készítmény nem használható fel, ha elszíneződött, vagy részecskéket tartalmaz.

A beadásra vonatkozó útmutatások

A subcutan injekció beadásához aseptikus technika alkalmazásával szívja fel a javasolt adag mennyiségét az oldatból, vagyis legfeljebb 2 ml-t (160 mg), egy 3 ml-es fecskendőhöz csatlakoztatott, új 27 G-s, 12,7 mm-es injekciós tűvel.

A subcutan injekció beadásának helyét – például a hason, a combon vagy a felkaron – váltogatni kell. Az injekciót soha nem szabad véraláfutásos, vörös, nyomásérzékeny vagy kemény bőrbe beadni.

A Rilonacept Regeneron injekció beteg vagy gondozója által végzett első beadását képzett egészségügyi dolgozónak kell felügyelnie. A beteg számára az injekció önálló beadásához szükséges helyes injekciós technikához megfelelő útmutatást kell biztosítani, és meg kell győződni róla, hogy a beteg rendelkezik az injekció megfelelő beadásához szükséges képességekkel.

Hulladék ártalmatlanítás

Minden injekciós üveg egyszer használatos. Az injekciós üveget az oldat felszívását követően ki kell dobni.

A betegeknek és gondozóiknak útmutatást kell adni az injekciós üvegek, tűk és fecskendők megfelelő módon történő kidobására vonatkozóan.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt