

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Medicinale non più autorizzato

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Rilonacept Regeneron 80 mg/ml polvere e solvente per soluzione iniettabile.

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni flaconcino di polvere contiene 220 mg di rilonacept. Dopo la ricostituzione, ogni ml di soluzione contiene 80 mg di rilonacept.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

La polvere è di colore bianco-biancastro.  
Il solvente è una soluzione limpida incolora.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Rilonacept Regeneron è indicato per il trattamento delle Sindromi Periodiche Associate alla Criopirina (CAPS) con sintomi gravi, quali sindrome autoinfiammatoria familiare da freddo (FCAS) e sindrome di Muckle-Wells (MWS), negli adulti e nei bambini a partire da 12 anni di età.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Il trattamento deve essere iniziato e supervisionato da un medico specialista esperto nella diagnosi e nel trattamento delle CAPS.

Dopo un adeguato addestramento sulla corretta tecnica di iniezione, i pazienti possono autoiniettarsi Rilonacept Regeneron, se il medico lo ritiene opportuno e con un follow-up medico, se necessario.

#### Posologia

##### *Adulti*

Negli adulti il trattamento deve essere iniziato con una dose di carico di 320 mg. La somministrazione deve proseguire con un'iniezione di 160 mg una volta alla settimana. Rilonacept Regeneron non deve essere somministrato più di una volta alla settimana.

##### *Popolazione pediatrica (da 12 a 17 anni)*

Il trattamento deve essere iniziato con una dose di carico di 4,4 mg/kg, fino a un massimo di 320 mg. La somministrazione deve proseguire con un'iniezione di 2,2 mg/kg una volta alla settimana, fino a un massimo di 160 mg (vedere Tabella 1). Il dosaggio nei bambini deve essere aggiustato progressivamente con la crescita. Il paziente o la persona che se ne prende cura deve essere informato della necessità di consultare il medico prima di aggiustare la dose. L'esperienza sull'uso di Rilonacept Regeneron nei bambini è limitata. Nel programma clinico per le CAPS, 8 adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni sono stati trattati per un periodo fino a 18 mesi.

##### *Popolazione pediatrica (fino a 12 anni di età)*

Non sono disponibili dati sull'uso di Rilonacept Regeneron nei bambini affetti da CAPS al di sotto di 12 anni; pertanto non è raccomandato in questa fascia d'età pediatrica.

#### *Anziani (65 anni e oltre)*

I dati disponibili indicano che non è richiesta una modifica della dose in base all'età avanzata. Tuttavia, l'esperienza clinica nei pazienti di età superiore a 65 anni è limitata; si raccomanda pertanto cautela (vedere paragrafo 5.1).

#### *Insufficienza renale*

Non è richiesto un aggiustamento della dose nei pazienti con lieve, moderata o grave insufficienza renale, o con malattia renale allo stadio terminale. Tuttavia, l'esperienza clinica in tali pazienti è limitata.

#### *Insufficienza epatica*

L'uso di Rilonacept Regeneron non è stato studiato nei pazienti con insufficienza epatica.

#### Modo di somministrazione

Rilonacept Regeneron è solo per uso sottocutaneo. Non è destinato all'uso endovenoso o intramuscolare.

Per istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

La dose di carico per gli adulti deve essere somministrata sotto forma di due iniezioni sottocutanee da 2 ml (320 mg di rilonacept in totale), praticate lo stesso giorno in sedi differenti. Le dosi successive sono somministrate sotto forma di una iniezione sottocutanea da 2 ml (160 mg di rilonacept) una volta alla settimana.

Per i pazienti pediatrici, la dose è fornita sotto forma di una o due (per la dose di carico) iniezioni sottocutanee, con un volume massimo per iniezione singola di 2 ml.

Per comodità, il volume di somministrazione corrispondente per l'iniezione settimanale nei pazienti pediatrici è presentato nella Tabella 1 seguente.

Tabella 1: volume di somministrazione di Rilonacept Regeneron (dopo ricostituzione) per peso corporeo, per pazienti pediatrici di età compresa tra 12 e 17 anni

| Intervallo di peso (kg) | Volume di somministrazione (ml) |
|-------------------------|---------------------------------|
| da 23,6 a 27,2          | 0,7                             |
| da 27,3 a 30,8          | 0,8                             |
| da 30,9 a 34,4          | 0,9                             |
| da 34,5 a 38,1          | 1                               |
| da 38,2 a 41,7          | 1,1                             |
| da 41,8 a 45,4          | 1,2                             |
| da 45,5 a 49,0          | 1,3                             |
| da 49,1 a 52,6          | 1,4                             |
| da 52,7 a 56,3          | 1,5                             |
| da 56,4 a 59,9          | 1,6                             |
| da 60,0 a 63,5          | 1,7                             |
| da 63,6 a 67,2          | 1,8                             |
| da 67,3 a 70,8          | 1,9                             |
| 70,9 o superiore        | 2                               |

#### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al rilonacept o ad uno qualsiasi degli eccipienti.  
Infezioni attive gravi (vedere paragrafo 4.4).

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

##### Infezioni gravi

Il blocco dell'interleuchina-1 (IL-1) può interferire con la risposta immunitaria alle infezioni. Infezioni gravi, potenzialmente letali, sono state segnalate non comunemente nei pazienti che assumono Rilonacept Regeneron.

In uno studio di estensione in aperto, un paziente ha sviluppato meningite batterica con esito fatale. La somministrazione di Rilonacept Regeneron deve essere interrotta se il paziente sviluppa un'infezione grave. Il trattamento non deve essere iniziato in pazienti con infezione attiva o cronica (vedere paragrafo 4.3) e il medico deve essere cauto nel somministrare Rilonacept Regeneron a pazienti con anamnesi positiva per infezioni ricorrenti, o con condizioni di base predisponenti alle infezioni.

Poiché Rilonacept Regeneron attenua la risposta infiammatoria, è necessaria vigilanza nell'escludere un'infezione di base in caso di malessere del paziente.

Gli inibitori del fattore di necrosi tumorale (TNF) sono stati associati a un aumento del rischio di riattivazione della tubercolosi (TB) latente. Non è noto se l'uso di inibitori dell'IL-1, come rilonacept, aumenti il rischio di riattivazione della TB o di infezioni opportunistiche. Prima di iniziare il trattamento con Rilonacept Regeneron, tutti i pazienti devono essere valutati per escludere tubercolosi (latente) sia attiva che inattiva.

##### Associazioni non raccomandate

L'associazione di Rilonacept Regeneron e inibitori del TNF non è stata valutata in studi clinici. Un aumento dell'incidenza di infezioni gravi è stato associato alla somministrazione di un altro inibitore dell'IL-1, in associazione con un inibitore del TNF.

**Rilonacept Regeneron non deve essere utilizzato con inibitori del TNF a causa dell'aumento del rischio di infezioni gravi** (vedere paragrafo 4.5).

L'uso concomitante di Rilonacept Regeneron con altri inibitori dell'IL-1 non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

##### Ipersensibilità

Sebbene nel programma clinico iniziale non siano state osservate reazioni di ipersensibilità correlate al trattamento con Rilonacept Regeneron, nel caso in cui si verifichi una reazione di ipersensibilità, la somministrazione deve essere interrotta immediatamente e in modo permanente e deve essere istituita un'idonea terapia.

Il rischio di reazioni di ipersensibilità gravi, che non è comune per le proteine iniettabili, non può essere escluso (vedere paragrafo 4.3).

##### Immunogenicità

Anticorpi diretti contro i domini del recettore di rilonacept sono stati rilevati mediante saggio ELISA nel 35% dei pazienti (19 su 55) trattati per almeno 6 settimane nello studio clinico. Non vi è stata alcuna correlazione tra attività degli anticorpi ed efficacia o sicurezza clinica.

##### Neutropenia

Neutropenia (conta assoluta dei neutrofili [ANC] < 1,5 x 10<sup>9</sup>/l) è stata osservata comunemente con un altro medicinale che inibisce l'IL-1, utilizzato in una popolazione di pazienti (artrite reumatoide) diversa dalle CAPS. La neutropenia è stata osservata comunemente in pazienti affetti da artrite reumatoide (indicazione non approvata), ai quali Rilonacept Regeneron era stato somministrato per via sottocutanea in studi clinici. Nessuno di questi pazienti aveva infezioni gravi associate a neutropenia. Sebbene la neutropenia sia stata osservata non comunemente nei pazienti affetti da CAPS, il numero di pazienti studiato è limitato. Il trattamento con Rilonacept Regeneron non deve essere iniziato in pazienti con neutropenia. Si raccomanda di valutare la conta dei neutrofili prima di iniziare il trattamento, dopo 1-2 mesi e in seguito periodicamente durante il trattamento con Rilonacept

Regeneron. Se un paziente diventa neutropenico, l'ANC deve essere tenuta sotto attenta osservazione e deve essere considerata l'interruzione del trattamento.

#### Tumori maligni

Non è noto l'impatto del trattamento con Rilonacept Regeneron sullo sviluppo di tumori maligni. Tuttavia, il trattamento con immunosoppressori, tra cui Rilonacept Regeneron, può provocare un aumento del rischio di tumori maligni.

#### Vaccini

I vaccini vivi non devono essere somministrati in concomitanza con Rilonacept Regeneron (vedere paragrafo 4.5). Prima di iniziare la terapia con Rilonacept Regeneron, i pazienti adulti e pediatrici devono sottoporsi a tutte le vaccinazioni raccomandate, come opportuno, incluso il vaccino antipneumococcico e il vaccino antinfluenzale inattivato.

#### Variazioni del profilo lipidico

I pazienti devono essere tenuti sotto osservazione per rilevare eventuali variazioni del profilo lipidico e devono essere sottoposti a trattamento medico, se necessario (vedere paragrafo 4.8).

#### Mutazione del gene NLRP3

Tutti i casi negli studi clinici avevano una mutazione confermata del gene NLRP3. L'efficacia non è stata valutata in pazienti senza mutazione del gene NLRP3 confermata.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Non sono stati effettuati studi di interazione.

La somministrazione concomitante di Rilonacept Regeneron con qualsiasi inibitore del TNF non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4), poiché un aumento dell'incidenza di infezioni gravi è stato associato alla somministrazione di un altro inibitore dell'IL-1, in associazione con inibitori del TNF.

La somministrazione concomitante di Rilonacept Regeneron con altri inibitori dell'IL-1 non è stata studiata e pertanto non è raccomandata.

La formazione di enzimi del CYP450 è soppressa a causa dell'aumento dei livelli di citochine durante l'infiammazione cronica. Si prevede pertanto che, per una molecola che si lega all'IL-1, come il rilonacept, la formazione di enzimi del CYP450 potrebbe essere normalizzata. Ciò è clinicamente rilevante per i substrati del CYP450 con un ristretto indice terapeutico, in cui la dose è aggiustata individualmente (ad es. warfarin). All'inizio della somministrazione di Rilonacept Regeneron, i pazienti trattati con questi tipi di medicinali devono essere sottoposti al monitoraggio terapeutico dell'effetto o dei livelli plasmatici e potrebbe essere eventualmente necessario aggiustare la dose individuale del medicinale.

Non sono disponibili dati sugli effetti della vaccinazione con vaccini vivi o sulla trasmissione secondaria di infezione da vaccini vivi nei pazienti trattati con Rilonacept Regeneron. Pertanto, i vaccini vivi non devono essere somministrati in concomitanza con Rilonacept Regeneron, a meno che i benefici non superino chiaramente i rischi. Qualora sia indicata la vaccinazione con vaccini vivi dopo l'inizio del trattamento con Rilonacept Regeneron, si raccomanda di attendere almeno 6 settimane tra l'ultima iniezione di Rilonacept Regeneron e quella successiva (vedere paragrafo 4.4).

### **4.6 Fertilità, gravidanza e lattazione**

#### Gravidanza

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso del rilonacept in donne in gravidanza. Studi di tossicità riproduttiva sono stati condotti su animali e non hanno evidenziato effetti sulla fertilità o sulla morfologia fetale; tuttavia, uno studio condotto su scimmie gravide ha dimostrato una riduzione dei livelli di estrogeni (vedere paragrafo 5.3). Il rischio per il feto/per la madre non è noto. Le donne devono fare uso di metodi contraccettivi efficaci durante il trattamento con Rilonacept Regeneron e

fino a 6 settimane dopo l'ultima dose. Le donne in gravidanza o che desiderano iniziare una gravidanza devono quindi essere trattate con Rilonacept Regeneron solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio.

#### Allattamento al seno

Non è noto se il rilonacept sia escreto nel latte materno umano o animale. La decisione se continuare o interrompere l'allattamento al seno o se continuare o interrompere la terapia con Rilonacept Regeneron deve essere presa tenendo conto dei benefici dell'allattamento al seno per il bambino e dei benefici della terapia con Rilonacept Regeneron per la madre.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

La capacità di guidare veicoli e di usare macchinari può essere alterata da alcuni sintomi associati alle CAPS. I pazienti in cui compaiono vertigini durante il trattamento con Rilonacept Regeneron devono attendere la completa remissione dei sintomi prima di guidare veicoli o usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

La maggior parte degli eventi avversi correlati negli studi clinici è stata classificata come reazioni nella sede di iniezione, comparse in circa il 50% dei pazienti nello studio di Fase 3. Le reazioni nella sede di iniezione (RSI) segnalate sono state in genere di lieve-moderata gravità. Nessun paziente si è ritirato dallo studio a causa di RSI.

Le reazioni avverse ad Rilonacept Regeneron segnalate durante il programma di Fase 2/3 in un totale di 109 pazienti, alcuni trattati per più di 2 anni, sono elencate di seguito utilizzando le seguenti categorie di frequenza: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ).

**A causa delle limitate dimensioni della popolazione di pazienti, una reazione avversa riportata in 2 o più pazienti è classificata come "comune".**

**Tabella 2: Reazioni avverse con Rilonacept Regeneron nei pazienti con CAPS**

| Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA                      | Reazione avversa                                                                                                                            | Frequenza    |
|--------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | Reazioni nella sede di iniezione, inclusi eritema, lividi, prurito, gonfiore, infiammazione, dolore, dermatite, edema, orticaria, vescicole | molto comune |
|                                                                          | Affaticamento                                                                                                                               | Comune       |
| Infezioni ed infestazioni                                                | Infezione del tratto respiratorio superiore; sinusite                                                                                       | molto comune |
|                                                                          | Bronchite; gastroenterite; infezioni virali; infezioni della cute, dell'occhio e dell'orecchio; polmonite                                   | comune       |
|                                                                          | Meningite batterica                                                                                                                         | non comune   |
| Esami diagnostici                                                        | Aumento della conta degli eosinofili                                                                                                        | comune       |
| Patologie del sistema nervoso                                            | Cefalea                                                                                                                                     | molto comune |
|                                                                          | Capogiri                                                                                                                                    | comune       |
| Patologie vascolari                                                      | Ipertensione, vampate                                                                                                                       | comune       |
| Patologie dell'orecchio e del labirinto                                  | Vertigini                                                                                                                                   | comune       |
| Patologie dell'occhio                                                    | Irite                                                                                                                                       | non comune   |
| Disturbi psichiatrici                                                    | Ansia, insonnia                                                                                                                             | comune       |
| Disturbi del sistema immunitario                                         | Ipersensibilità                                                                                                                             | comune       |

#### Infezioni ed infestazioni

Durante la Parte A dello studio pivotal (vedere paragrafo 5.1), l'incidenza dei pazienti che hanno riportato infezioni ritenute dallo sperimentatore correlate al trattamento è stata maggiore con Rilonacept Regeneron (9%) rispetto al placebo (0%). Nella Parte B, disegno randomizzato con ritiro, l'incidenza di infezioni è stata simile nei pazienti trattati con Rilonacept Regeneron (0%) e con placebo (4%). La Parte A dello studio è stata iniziata nei mesi invernali, mentre la Parte B è stata condotta prevalentemente nei mesi estivi.

In studi controllati verso placebo condotti su una varietà di popolazioni di pazienti, comprendenti 336 pazienti trattati con rilonacept e 165 trattati con placebo, l'incidenza di infezioni è stata del 6,8% e 3% (0,44 per anno di esposizione-paziente e 0,19 per anno di esposizione-paziente) rispettivamente per rilonacept e placebo.

#### Infezioni gravi

Un paziente in uno studio in aperto delle CAPS è deceduto in seguito allo sviluppo di sinusite e meningite batterica (*Streptococcus pneumoniae*).

In uno studio condotto su pazienti con malattia di Still dell'adulto, un paziente ha sviluppato un'infezione al gomito da *Mycobacterium intracellulare*, dopo un'iniezione intrarticolare di glucocorticoidi e successiva esposizione locale a una fonte sospetta di micobatteri. In uno studio condotto su pazienti con polimialgia reumatica, un paziente ha sviluppato bronchite e sinusite, che hanno richiesto il ricovero ospedaliero.

### Patologie del sistema emolinfopoietico

Durante la parte iniziale controllata verso placebo dello studio pivotal, i valori medi sono aumentati per l'emoglobina e diminuiti per i neutrofili e le piastrine, nei pazienti trattati con Rilonacept Regeneron. Queste variazioni non sono state ritenute clinicamente significative e sono state potenzialmente imputabili a una riduzione dello stato infiammatorio cronico presente nelle CAPS, con concomitante diminuzione della risposta di fase acuta.

### Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Nei pazienti affetti da CAPS, l'evento avverso associato al trattamento più comunemente e costantemente segnalato è stata la reazione nella sede di iniezione (RSI). Le RSI comprendevano eritema, gonfiore, prurito e lividi. La maggior parte delle RSI ha avuto una durata di uno-due giorni. Negli studi su pazienti affetti da CAPS, nessuna RSI è stata valutata come grave e nessun paziente ha interrotto la partecipazione allo studio a causa di una RSI.

### Immunogenicità

Anticorpi diretti contro i domini del recettore di rilonacept sono stati rilevati mediante saggio ELISA, nei pazienti affetti da CAPS, dopo il trattamento con Rilonacept Regeneron negli studi clinici. Diciannove pazienti su 55 (35%) trattati con Rilonacept Regeneron per almeno 6 settimane sono risultati positivi agli anticorpi leganti emergenti dal trattamento in almeno un'occasione. Dei 19 pazienti, 7 sono risultati positivi all'ultima valutazione (Settimana 18 o 24 del periodo di estensione in aperto), mentre 5 pazienti sono risultati positivi agli anticorpi neutralizzanti in almeno un'occasione. Non vi è stata alcuna correlazione tra attività degli anticorpi ed efficacia o sicurezza clinica.

I dati rispecchiano la percentuale di pazienti risultati positivi per gli anticorpi al rilonacept in specifici saggi, e dipendono altamente dalla sensibilità e dalla specificità dei saggi. L'incidenza osservata di positività agli anticorpi in un saggio può essere influenzata da diversi fattori, tra cui sensibilità e specificità del saggio, manipolazione del campione, medicinali concomitanti e malattia di base. Per questi motivi, un confronto tra l'incidenza di anticorpi a rilonacept e l'incidenza di anticorpi ad altri prodotti può essere fuorviante.

### Variazioni dei parametri lipidici

I livelli di colesterolo e di lipidi possono essere ridotti nei pazienti con infiammazione cronica. I pazienti affetti da CAPS trattati con Rilonacept Regeneron hanno evidenziato un aumento medio rispetto al basale per colesterolo totale, colesterolo HDL, colesterolo LDL e trigliceridi rispettivamente di 19 mg/dl, 2 mg/dl, 10 mg/dl e 57 mg/dl, dopo 6 settimane di terapia in aperto. I medici devono monitorare il profilo lipidico dei propri pazienti (ad esempio dopo 2-3 mesi) e considerare la possibile introduzione di terapie ipolipemizzanti al bisogno, sulla base dei fattori di rischio cardiovascolari e delle linee guida attuali.

## **4.9 Sovradosaggio**

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio. Non è stata determinata la quantità massima di medicinale che può essere somministrata in sicurezza.

La somministrazione endovenosa di Rilonacept Regeneron a dosi fino a 2000 mg al mese in un'altra popolazione di pazienti, per un periodo fino a sei mesi, è stata generalmente ben tollerata. Un paziente in uno studio sull'osteoartrite ha sviluppato neutropenia transitoria (conta assoluta dei neutrofili  $< 1 \times 10^9/l$ ) dopo la somministrazione di una dose molto elevata (2000 mg). Dosi massime settimanali fino a 320 mg sono state somministrate per via sottocutanea per un periodo fino a circa 2 anni o più, in un numero limitato di pazienti affetti da CAPS, e fino a 6 mesi in pazienti con artrite reumatoide in studi clinici, senza evidenza di tossicità dose-limitanti.

In caso di sovradosaggio, si raccomanda di tenere sotto osservazione il paziente al fine di rilevare eventuali segni o sintomi di reazioni avverse e di istituire immediatamente un idoneo trattamento sintomatico.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Inibitori dell'interleuchina, codice ATC: L04AC04.

Questo medicinale è stato autorizzato in "circostanze eccezionali". Ciò significa che data la rarità della malattia non è stato possibile ottenere informazioni complete su questo medicinale. L'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) esaminerà annualmente qualsiasi nuova informazione che si renderà disponibile sul medicinale e questo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

#### Meccanismo d'azione

Il riloncept è una proteina di fusione dimerica costituita dai domini di legame con il ligando delle porzioni extracellulari del recettore dell'interleuchina-1 di tipo I umano (IL-1RI) e della proteina accessoria del recettore dell'IL-1 (IL-1RAcP) collegati in modo lineare alla porzione Fc dell'IgG1 umana. Il riloncept si lega alla citochina IL-1 e ne blocca l'attività, e si lega sia all'IL-1 $\beta$  che all'IL-1 $\alpha$ , che sono le principali citochine proinfiammatorie implicate in molte malattie infiammatorie. Il riloncept lega inoltre l'antagonista del recettore dell'IL-1 (IL-1ra) endogeno, ma con una minore affinità rispetto all'IL-1 $\beta$  o all'IL-1 $\alpha$ .

#### Effetti farmacodinamici

Negli studi clinici, i pazienti affetti da CAPS con sovrapproduzione incontrollata di IL-1 $\beta$  evidenziano una rapida risposta alla terapia con riloncept, vale a dire che i parametri di laboratorio quali livelli di proteina C-reattiva (CRP) e amiloide A sierica (SAA), leucocitosi ed elevata conta piastrinica si sono rapidamente normalizzati.

#### Sicurezza ed efficacia cliniche

La sicurezza e l'efficacia di riloncept per il trattamento delle CAPS, inclusi i pazienti affetti da FCAS, nota anche come sindrome dell'orticaria familiare da freddo (FCUS), e da MWS sono state dimostrate in uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, suddiviso in due parti (A e B) condotte in successione negli stessi pazienti. La parte dello studio relativa all'efficacia comprendeva 47 pazienti, 44 dei quali avevano una diagnosi di FCAS e 3 una diagnosi di MWS. Altri dodici pazienti sono stati arruolati durante la fase di estensione in aperto, in cui sono stati raccolti i dati di efficacia: 8 adulti con diagnosi di FCAS e 4 adolescenti (13-16 anni di età), 3 con FCAS e 1 con sovrapposizione di FCAS/MWS. Altri quattro adolescenti (12-17 anni di età), tutti con diagnosi di FCAS, sono stati successivamente arruolati nella fase di estensione in aperto, in cui non sono state raccolte le valutazioni di efficacia. L'efficacia non è stata valutata in pazienti senza una mutazione del gene NLRP3/CIAS1 confermata.

La Parte A consisteva in un periodo di 6 settimane, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, per valutare riloncept a una dose di 160 mg una volta alla settimana, dopo una dose di carico iniziale di 320 mg. Subito dopo la Parte A, i pazienti sono passati alla Parte B, consistente in un periodo di 9 settimane, in cieco per il paziente, durante il quale tutti i pazienti sono stati trattati con riloncept 160 mg una volta alla settimana, seguito da un periodo di 9 settimane, in doppio cieco, randomizzato con ritiro, nel quale i pazienti sono stati casualmente assegnati a continuare il trattamento con riloncept 160 mg una volta alla settimana, o a ricevere il placebo. Ai pazienti è stata poi data la possibilità di arruolarsi in una fase di estensione del trattamento in aperto, della durata di 24 settimane, nella quale tutti i pazienti sono stati trattati con riloncept 160 mg una volta alla settimana.

Utilizzando un questionario-diario giornaliero, i pazienti hanno assegnato una valutazione ai cinque segni e sintomi delle CAPS seguenti: dolore articolare, rash, sensazione di febbre/brividi, arrossamento/dolore oculare, affaticamento, ciascuno su una scala da 0 (nessuno, nessuna gravità) a 10 (molto grave). Lo studio ha valutato il punteggio medio dei sintomi utilizzando la variazione dal basale al termine del trattamento.

Le variazioni nei punteggi medi dei sintomi per il periodo randomizzato in gruppo parallelo (Parte A) e per il periodo randomizzato con ritiro (Parte B) dello studio sono indicate nella Tabella 3. I pazienti trattati con rilonacept hanno evidenziato una riduzione dell'84% del punteggio medio dei sintomi nella Parte A, rispetto al 13% per i pazienti trattati con placebo ( $p < 0,0001$ ). Nella Parte B, i punteggi medi dei sintomi sono aumentati maggiormente nei pazienti passati al placebo, rispetto ai pazienti che hanno proseguito il trattamento con rilonacept.

Un miglioramento dei punteggi medi dei sintomi è stato osservato entro un giorno dall'inizio della terapia con rilonacept nella maggior parte dei pazienti. I pazienti trattati con rilonacept hanno evidenziato un maggiore miglioramento in ciascuno dei cinque componenti dell'endpoint composto, rispetto ai pazienti trattati con placebo.

Il numero medio di giorni di "riacutizzazione" sintomatica (definita come un giorno in cui il punteggio medio dei sintomi riportato sul diario del paziente era superiore a 3), durante il periodo basale di pre-trattamento di 21 giorni e il periodo endpoint in trattamento, nella Parte A, si è ridotto da 8,6 al basale allo 0,1 all'endpoint per il gruppo trattato con rilonacept, rispetto a una variazione da 6,2 a 5,0 per il gruppo trattato con placebo ( $p < 0,0001$  vs. placebo).

Una percentuale significativamente più elevata di pazienti nel gruppo rilonacept, rispetto al gruppo placebo, ha evidenziato un miglioramento rispetto al basale nel punteggio composto di almeno il 30% (96% vs. 29% dei pazienti), di almeno il 50% (87% vs. 8%) e di almeno il 75% (70% vs. 0%) ( $p < 0,0001$ ).

Nella Parte A e nella Parte B, la valutazione globale dell'attività di malattia espressa dal medico e dal paziente e la valutazione espressa dal paziente del grado di limitazione delle attività quotidiane, a causa della malattia, erano significativamente migliorate per i pazienti trattati con rilonacept rispetto a quelli trattati con placebo.

I livelli medi di proteina C reattiva (CRP) erano significativamente diminuiti rispetto al basale per i pazienti trattati con rilonacept, mentre non vi è stata alcuna variazione per quelli trattati con placebo. Il rilonacept ha portato inoltre a una significativa riduzione dell'amiloide A sierica (SAA) rispetto al basale, a livelli entro la norma.

Durante l'estensione in aperto, le riduzioni dei punteggi medi dei sintomi, della CRP sierica e dei livelli sierici di SAA sono state mantenute fino a un anno.

**Tabella 3: Punteggi Medi dei Sintomi negli Adulti (18 anni di età e oltre)**

| Parte A                                                                   | Placebo (n=24) | Rilonacept (n=23) | Parte B                                                                   | Placebo (n=23) | Rilonacept (n=22) |
|---------------------------------------------------------------------------|----------------|-------------------|---------------------------------------------------------------------------|----------------|-------------------|
| Periodo basale di pre-trattamento (Settimane da -3 a 0)                   | 2,4            | 3,1               | Periodo basale con rilonacept attivo (Settimane da 13 a 15)               | 0,2            | 0,3               |
| Periodo endpoint (Settimane da 4 a 6)                                     | 2,1            | 0,5               | Periodo endpoint (Settimane da 22 a 24)                                   | 1,2            | 0,4               |
| Variazione media dal basale all'endpoint                                  | -0,3           | -2,6*             | Variazione media dal basale all'endpoint                                  | 0,9            | 0,1**             |
| valore-p per il confronto infragruppo della variazione rispetto al Basale | NS             | p< 0,0001         | valore-p per il confronto infragruppo della variazione rispetto al Basale | p< 0,0001      | NS                |

\*p< 0,0001, confronto tra rilonacept e placebo

\*\*p< 0,001, confronto tra rilonacept e placebo,

NS = non significativo

Una valutazione dell'efficacia rispetto a fascia d'età e diagnosi è stata ottenuta confrontando il punteggio dei sintomi chiave (KSS) al termine dell'estensione in aperto di 24 settimane con il KSS al basale, utilizzando i punteggi medi giornalieri mediati nel tempo. I risultati per gli adulti entrati nello studio nella Parte A sono forniti separatamente dai risultati degli adulti entrati direttamente nella fase di estensione in aperto; i risultati per i quattro adolescenti entrati direttamente nella fase di estensione in aperto sono forniti singolarmente.

**Tabella 4: Punteggio dei sintomi chiave per età e diagnosi, dopo estensione in aperto di 24 settimane**

| Gruppo                                                 | Fascia d'età (intervallo) | Diagnosi  | KSS medio al basale | KSS medio alla Settimana 24 | Riduzione rispetto al basale |
|--------------------------------------------------------|---------------------------|-----------|---------------------|-----------------------------|------------------------------|
| Adulti entrati nella Parte A                           | 18 - <65 (24, 63)         | FCAS n=31 | 2,9                 | 0,7                         | 75,9%                        |
|                                                        | ≥ 65 (67, 78)             | FCAS n=10 | 2,4                 | 0,4                         | 77,3%                        |
|                                                        | 18 - <65 (22, 45)         | MWS n=3   | 3,3                 | 0,2                         | 90,5%                        |
| Adulti entrati nella fase di estensione in aperto      | 18 - <65 (18, 56)         | FCAS n=8  | 2,3                 | 0,2                         | 93,0%                        |
| Adolescenti entrati nella fase di estensione in aperto | 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 Proprietà farmacocinetiche

Si stima che la biodisponibilità di rilonacept dopo iniezione sottocutanea sia di circa il 50%.

I livelli di valle medi di rilonacept erano circa di 24 µg/ml allo steady state, dopo dosi sottocutanee settimanali di 160 mg per un periodo fino a 48 settimane, in pazienti affetti da CAPS. Sembra che lo steady state sia stato raggiunto entro 6 settimane.

Tabella 5: Proprietà farmacocinetiche allo steady-state di rilonacept<sup>1</sup>.

| Parametro                        | Valore <sup>2</sup> |
|----------------------------------|---------------------|
| C <sub>max</sub> (mg/l)          | 31,5                |
| AUC (die mg/l)                   | 198                 |
| CL /F (l/die)                    | 0,808               |
| T <sub>1/2</sub> terminale (die) | 7,72                |

<sup>1</sup> Basate su modellazione di farmacocinetica di popolazione

<sup>2</sup> Vengono presentati valori derivati.

#### Popolazioni speciali

Non sono disponibili dati di farmacocinetica in pazienti con insufficienza epatica. Come per altre grandi proteine, si prevede che l'eliminazione di rilonacept avvenga tramite catabolismo proteolitico e clearance target-mediata. Di conseguenza, non si prevede che l'alterata funzione epatica influisca sulla farmacocinetica di rilonacept in modo clinicamente significativo.

I risultati di uno studio in dose singola in pazienti con malattia renale allo stadio terminale (ESRD) indicano che la velocità di eliminazione del rilonacept non è ridotta. Si ritiene quindi che l'eliminazione renale di rilonacept sia una via minore per la clearance. Non è necessario un aggiustamento del dosaggio nei pazienti con insufficienza renale.

Non è stato condotto alcuno studio per valutare l'effetto di età, genere o peso corporeo sull'esposizione a rilonacept. Sulla base dei dati limitati ottenuti dallo studio clinico, le concentrazioni di valle allo steady-state sono state simili tra pazienti di sesso maschile e pazienti di sesso femminile. L'età (26-78 anni) e il peso corporeo (50-120 kg) non hanno avuto un effetto significativo sulle concentrazioni di valle di rilonacept. Non è stato possibile valutare l'effetto della razza perché agli studi clinici sulle CAPS hanno partecipato solo pazienti caucasici, rispecchiando l'epidemiologia della malattia.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base dei risultati di studi convenzionali di *safety pharmacology* e tossicità a dosi ripetute.

Sono stati condotti studi su animali per valutare la tossicità riproduttiva. Nel topo, un analogo murino del rilonacept non ha avuto alcun effetto sulla fertilità. Uno studio dello sviluppo embriofetale è stato condotto con rilonacept nelle scimmie, a dosi fino a circa 4 volte la dose umana. Nei gruppi trattati sono state osservate riduzioni dei livelli di β-estradiolo; l'impatto di questo risultato non è noto. In uno studio di tossicologia riproduttiva prenatale e postnatale, in cui topi sono stati trattati per via sottocutanea con un analogo murino del rilonacept a dosi di 20, 100 o 200 mg/kg tre volte alla settimana (la dose massima è circa 6 volte più elevata della dose di mantenimento di 160 mg basata sulla superficie corporea), non vi sono stati effetti correlati al trattamento.

Non sono stati condotti studi di genotossicità o studi a lungo termine sugli animali per valutare il potenziale mutageno o cancerogeno di rilonacept.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Polvere

Glicina  
Arginina cloridrato  
Istidina  
Istidina cloridrato monoidrato  
Polietilenglicole 3350  
Saccarosio

#### Solvente

Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

In assenza di studi di incompatibilità, il medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti.

### **6.3 Periodo di validità**

#### Flaoncino

2 anni.

#### Soluzione diluita

Dal punto di vista della sicurezza microbiologica, il prodotto deve essere usato non appena possibile, ma comunque entro 3 ore dalla ricostituzione perché non contiene conservanti. Se non utilizzato immediatamente, i tempi di conservazione in uso e le condizioni di conservazione prima dell'uso rientrano nella responsabilità dell'utilizzatore e non devono superare le 24 ore a 2-8 °C.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare in frigorifero. Non congelare.  
Tenere i flaoncini nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

#### Flaoncino della polvere:

Flaoncino di vetro di tipo I trasparente, da 20 ml, con tappo di gomma e sigillo in alluminio a strappo laccato, contenente 220 mg di rilonacept.

#### Flaoncino del solvente

Flaoncini in LDPE contenenti 5 ml di acqua per preparazioni iniettabili

Ogni confezione contiene:

4 flaoncini di polvere per soluzione iniettabile

4 flaoncini di solvente

8 siringhe monouso da 3 ml

8 aghi monouso calibro 27 da 13 mm

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

#### Istruzioni per la ricostituzione

Utilizzando una tecnica asettica, la polvere di Rilonacept Regeneron deve essere ricostituita con 2,3 ml di solvente (acqua per preparazioni iniettabili) prima della somministrazione.

I 2,3 ml di solvente devono essere prelevati dal flaconcino del solvente collegato direttamente a una siringa da 3 ml, quindi iniettati nel flaconcino della polvere per la ricostituzione, utilizzando l'ago calibro 27 da 13 mm (per ottenere un volume di ricostituzione finale di 2,75 ml). L'ago e la siringa utilizzati per la ricostituzione con il solvente devono essere poi eliminati e non devono essere utilizzati per iniezioni sottocutanee. Dopo l'aggiunta del solvente, il contenuto del flaconcino deve essere ricostituito agitando il flaconcino per circa un minuto e lasciando poi riposare per un minuto. La soluzione di 80 mg/ml risultante è sufficiente per consentire un volume estraibile di 2 ml per somministrazione sottocutanea.

La soluzione ricostituita è viscosa, limpida e da incolore a colore giallo chiaro. Prima dell'iniezione, la soluzione ricostituita deve essere attentamente controllata per rilevare eventuali alterazioni del colore o presenza di particolato. In caso di alterazione del colore o presenza di particolato nella soluzione, il prodotto non deve essere utilizzato.

#### Istruzioni per la somministrazione

Utilizzando una tecnica asettica, il volume della dose raccomandata, fino a 2 ml (160 mg) di soluzione, deve essere prelevato con un nuovo ago per iniezioni calibro 27 da 13 mm, collegato a una nuova siringa da 3 ml per iniezione sottocutanea.

Le sedi di iniezione sottocutanea, come addome, coscia o parte superiore del braccio, devono essere alternate. Le iniezioni non devono mai essere praticate in zone che presentano lividi, arrossamento, indolenzimento o indurimento.

La somministrazione iniziale di Rilonacept Regeneron da parte di un paziente o di una persona che assiste il paziente deve avvenire sotto la guida di un operatore sanitario esperto. Per la successiva autosomministrazione da parte dei pazienti, devono essere fornite opportune istruzioni sulla tecnica di iniezione corretta e deve essere accertata la capacità di applicare tale tecnica.

#### Smaltimento

Ogni flaconcino deve essere usato solo per una singola dose. Il flaconcino deve essere eliminato dopo il prelievo della soluzione.

I pazienti o le persone che assistono il paziente devono essere istruite in merito alla corretta procedura per lo smaltimento dei flaconcini, degli aghi e delle siringhe.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Regeneron UK Limited  
40 Bank Street  
E14 5DS Londra  
Regno Unito

### **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/09/582/001

### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 23 ottobre 2009

Data dell'ultimo rinnovo:

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Medicinale non più autorizzato

**ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORI DEI PRINCIPI ATTIVI BIOLOGICI E PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZAZIONE**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Medicinale non più autorizzato

## **A. PRODUTTORI DEI PRINCIPI ATTIVI BIOLOGICI E PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**

### Nome ed indirizzo del produttore del principio attivo biologico

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

### Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZAZIONE**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

### **• Rilascio ufficiale dei lotti**

In conformità all'Articolo 114 della Direttiva 2001/83/CE, il rilascio ufficiale dei lotti verrà intrapreso da un laboratorio di stato o un laboratorio designato a tale scopo.

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) deve assicurare che, prima del lancio, tutti i medici potenziali prescrittori/utilizzatori di Riloncept Regeneron siano forniti di un pacchetto informativo contenente quanto segue:

- Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto
- Informazioni per il medico
- Carta di allerta per il paziente

Le informazioni per il medico devono contenere i seguenti messaggi chiave:

- il rischio di infezioni gravi, incluse infezioni opportunistiche di natura batterica, virale e micotica, nei pazienti trattati con Riloncept Regeneron;
- il rischio di reazioni acute correlate all'iniezione;
- la necessità di istruire i pazienti in merito alla tecnica corretta di autosomministrazione, quando il paziente desidera ed è in grado di farlo, e una guida per gli operatori sanitari sulla modalità di segnalazione degli errori di somministrazione;
- il rischio identificato o potenziale di immunogenicità che potrebbe portare a sintomi immunomediati;
- la necessità che gli operatori sanitari effettuino una valutazione clinica annuale dei pazienti, in merito a un potenziale aumento del rischio di sviluppo di tumori maligni;
- la necessità di eseguire una conta dei neutrofili prima di iniziare il trattamento, dopo 1-2 mesi e in seguito periodicamente durante il trattamento con Riloncept Regeneron, in quanto il trattamento con Riloncept Regeneron non deve essere iniziato in pazienti neutropenici;
- la necessità di monitorare i pazienti per rilevare variazioni del profilo lipidico;

- la sicurezza non nota di Rilonacept Regeneron nelle donne in gravidanza e durante l'allattamento, e quindi la necessità per il medico di discutere questo rischio con le pazienti, nel caso in cui inizino o prevedano di iniziare una gravidanza;
- la gestione appropriata del paziente rispetto all'interazione con le vaccinazioni;
- la possibilità di includere i pazienti nello studio di registro, per agevolare la raccolta di dati di efficacia e di sicurezza a lungo termine;
- il ruolo e l'utilizzo della carta di allerta per il paziente.

#### Sistema di farmacovigilanza

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che il sistema di farmacovigilanza, come presentata nel Modulo 1.8.1. della di autorizzazione all'immissione in commercio, esista e sia operativo prima e durante la commercializzazione del medicinale.

#### Piano di gestione del rischio (Risk Management Plan, RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio si impegna ad effettuare gli studi e le ulteriori attività di farmacovigilanza descritti nel piano di farmacovigilanza, come concordato nel RMP incluso nel modulo 1.8.2 della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio e in qualsiasi successivo aggiornamento del RMP approvato dal comitato per i medicinali per uso umano (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP).

In accordo con la linea guida del CHMP sui sistemi di gestione del rischio per i medicinali per uso umano il RMP aggiornato deve essere presentato contemporaneamente alla presentazione del successivo Rapporto Periodico di Aggiornamento sulla Sicurezza (*Periodic Safety Update Report*, PSUR).

Inoltre, il RMP aggiornato deve essere presentato

- Quando si ricevono nuove informazioni che potrebbero influire sulle specifiche di sicurezza, sul piano di farmacovigilanza o sulle attività di minimizzazione del rischio in vigore.
- Entro 60 giorni dal raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).
- Su richiesta dell'Agenzia Europea dei Medicinali.

#### PSUR

Il ciclo PSUR per il medicinale deve rispettare un ciclo di sei mesi fino a diversa autorizzazione da parte del CHMP.

- **CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

Non applicabile.

- **OBBLIGO DI IMPLEMENTARE MISURE POST-AUTORIZZAZIONE**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio completerà, entro i tempi stabiliti, le misure seguenti:

| Descrizione                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Data di presentazione                                           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio presenterà un piano di gestione del rischio (RMP) aggiornato che descriva in modo adeguato l'ulteriore attività di farmacovigilanza costituita da uno studio di tossicità nello sviluppo embriofetale su scimmie cynomolgus, per approfondire il rischio potenziale di difetti fetali. | Entro un mese dalle notifiche della decisione della Commissione |

- **OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE MISURE POST-AUTORIZZAZIONE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO IN CIRCOSTANZE ECCEZIONALI**

Trattandosi di un'autorizzazione valida in circostanze eccezionali e conformemente all'Articolo 14(8) del Regolamento (CE) n° 726/2004, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio implementerà, entro i tempi stabiliti, le misure seguenti:

| Descrizione                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Data di presentazione    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| <p>Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire regolarmente i dati di efficacia e sicurezza per il Registro globale per gli adulti e i bambini. Il numero limitato di pazienti pediatrici inclusi negli studi clinici, associato alla mancanza di dati sull'effetto della soppressione dell'IL-1<math>\beta</math> a lungo termine, rappresenta un motivo di preoccupazione, considerata la natura "orfana" della malattia.</p> <p>Deve essere proseguita la raccolta di dati dal registro sulla sicurezza e sull'efficacia nei bambini; in particolare, il rischio di infezione e di possibile compromissione delle reazioni immunitarie, quali la risposta alle vaccinazioni e la crescita. Inoltre, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve valutare i casi in cui vi sia una perdita di efficacia, al fine di stabilire se ciò sia dovuto a variazioni della farmacocinetica/farmacodinamica nel corso del tempo o allo sviluppo di anticorpi. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire aggiornamenti sui tassi di reclutamento e su qualsiasi risultato intermedio con gli PSUR. I pazienti devono essere inseriti nel Registro fino a quando non siano state soddisfatte entrambe le condizioni seguenti: 5 anni di periodo di reclutamento e 200 pazienti inclusi.</p> | <p>Con PSUR</p>          |
| <p>Sono richiesti ulteriori dati farmacocinetici di esposizione allo <i>steady-state</i> (AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> durante lo <i>steady-state</i>), soprattutto per i soggetti pediatrici. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare lo studio di farmacocinetica nei bambini.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <p>30 settembre 2012</p> |

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

Medicinale non più autorizzato

**A. ETICHETTATURA**

Medicinale non più autorizzato

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

### **IMBALLAGGIO ESTERNO**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Riloncept Regeneron 80 mg/ml polvere e solvente per soluzione iniettabile  
riloncept

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni flaconcino di polvere contiene 220 mg di riloncept. Dopo la ricostituzione, ogni ml di soluzione contiene 80 mg di riloncept.

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene anche: glicina, arginina cloridrato, istidina, istidina cloridrato monoidrato, polietilenglicole 3350, saccarosio e acqua per preparazioni iniettabili.

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Polvere e solvente per soluzione iniettabile

Contiene:

4 flaconcini di polvere contenenti 220 mg di riloncept

4 flaconcini da 5 ml di solvente

8 siringhe monouso da 3 ml

8 aghi monouso calibro 27 da 13 mm

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso sottocutaneo.

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

#### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero. Non congelare.  
Tenere i flaconcini nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Regeneron UK Limited  
40 Bank Street  
E14 5DS London  
Regno Unito

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/09/582/001

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

**ETICHETTA DEL FLACONCINO DELLA POLVERE**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Riloncept Regeneron 80 mg/ml polvere per soluzione iniettabile  
riloncept

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)  
ATTIVO(I)**

Ogni flaconcino contiene 220 mg di riloncept. Dopo la ricostituzione, ogni ml di soluzione contiene 80 mg di riloncept.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene anche: glicina, arginina cloridrato, istidina, istidina cloridrato monoidrato, polietilenglicole 3350, saccarosio

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Polvere per soluzione iniettabile.  
220 mg di riloncept

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso sottocutaneo.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE  
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero. Non congelare.  
Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Regeneron UK Limited  
40 Bank Street  
E14 5DS Londra  
Regno Unito

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/09/582/001

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

Medicinale non più autorizzato

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**ETICHETTA DEL SOLVENTE**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Solvente per Rilonacept Regeneron

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'**

5 ml

**6. ALTRO**

Acqua per preparazioni iniettabili.

Medicinale non più autorizzato

**B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

Medicinale non più autorizzato

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

### Riloncept Regeneron 80 mg/ml polvere e solvente per soluzione iniettabile riloncept

**Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene informazioni importanti per Lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio si rivolga al medico o al farmacista.

#### Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Riloncept Regeneron e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Riloncept Regeneron
3. Come usare Riloncept Regeneron
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Riloncept Regeneron
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### 1. Che cos'è Riloncept Regeneron e a che cosa serve

Riloncept Regeneron è utilizzato per il trattamento di adulti e adolescenti dai 12 anni di età che presentano sintomi gravi di sindrome autoinfiammatoria familiare da freddo (FCAS) e sindrome di Muckle-Wells (MWS).

Riloncept Regeneron appartiene a un gruppo di medicinali chiamati inibitori dell'interleuchina. Riloncept Regeneron blocca l'attività di sostanze quali l'interleuchina-1 beta (IL-1 beta). Nei pazienti affetti da FCAS l'organismo produce quantità eccessive di IL-1 beta. Ciò può provocare sintomi quali febbre, mal di testa, affaticamento, rash cutaneo o dolore alle articolazioni e ai muscoli. Bloccando l'attività dell'IL-1 beta, Riloncept Regeneron porta a un miglioramento di questi sintomi.

Se ha domande sulla modalità d'azione di Riloncept Regeneron o sul motivo per cui le è stato prescritto questo medicinale, si rivolga al medico.

#### 2. Cosa deve sapere prima di usare Riloncept Regeneron

##### Non usi Riloncept Regeneron:

- se è allergico al riloncept o ad uno qualsiasi degli eccipienti di questo medicinale (elencati nel paragrafo 6).
- se ha una grave infezione in fase attiva.

#### Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di usare Riloncept Regeneron.

Informi il medico se:

- ha un'infezione;
- ha la tubercolosi o è stato/a a stretto contatto con una persona che ha avuto la tubercolosi;

- ha precedenti di infezioni ricorrenti;
- ha in programma di sottoporsi a qualsiasi tipo di vaccinazione.

### **Bambini e adolescenti**

L'uso di Rilonacept Regeneron non è raccomandato nei bambini al di sotto di 12 anni.

### **Rilonacept Regeneron con altri medicinali**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

In particolare, deve informare il medico se sta usando uno dei seguenti medicinali:

- Altri medicinali che bloccano l'interleuchina-1, come l'anakinra o la canakinumab.
- Medicinali chiamati inibitori del fattore di necrosi tumorale (TNF) (come l'etanercept, l'adalimumab o l'infliximab), usati soprattutto per le malattie reumatiche e autoimmuni.
- Qualsiasi altro medicinale per disturbi cronici, poiché Rilonacept Regeneron può influire sul modo in cui il fegato elabora alcuni medicinali, come warfarin (un anticoagulante). Potrebbe essere necessario che il medico esegua alcuni test e regoli la dose di tali medicinali.

### **Gravidanza e allattamento**

Rilonacept Regeneron non è stato testato su donne in gravidanza e non deve essere usato durante la gravidanza se non in caso di assoluta necessità. Non inizi una gravidanza e usi un contraccettivo durante l'uso di Rilonacept Regeneron per almeno sei settimane dopo l'ultima dose. Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, chiedi consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.

Non è nota la sicurezza di Rilonacept Regeneron nelle donne che allattano. Se sta allattando al seno, consulti il medico prima di usare Rilonacept Regeneron.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Alcuni sintomi associati alle CAPS o al trattamento con Rilonacept Regeneron, come la sensazione di giramento (nota come vertigine), possono alterare la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Se avverte una sensazione di giramento, non guidi veicoli né utilizzi strumenti o macchinari fino a quando non si sente di nuovo bene.

Chiedi consiglio al medico, all'infermiere o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

## **3. Come usare Rilonacept Regeneron**

Usi sempre questo medicinale seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Rilonacept Regeneron è destinato all'uso sottocutaneo. Ciò significa che viene iniettato attraverso un corto ago nel tessuto adiposo appena sotto la pelle.

### **Quanto Rilonacept Regeneron usare**

#### **Adulti (inclusi gli anziani)**

- La dose iniziale è di 2 iniezioni di 2 millilitri (ml) di soluzione ciascuna, somministrate lo stesso giorno in 2 aree differenti del corpo.
- Dopodiché, la dose consigliata è di 1 iniezione di 2 ml iniettata una volta alla settimana.

### **Adolescenti (dai 12 ai 17 anni di età)**

La dose dipende dal peso corporeo del paziente ed è diversa per ogni paziente. Il medico saprà dire quanto medicinale iniettare.

- La dose iniziale è 4,4 milligrammi per kilogrammo di peso corporeo, fino a 320 milligrammi (mg), somministrati sotto forma di una o due iniezioni.
- Dopodiché, la dose consigliata è 2,2 milligrammi per kilogrammo, fino a 160 mg, una volta alla settimana, lo stesso giorno della settimana.  
In entrambi i casi, il medico calcolerà il volume corrispondente da iniettare. Potrebbe essere necessario adattare la dose di Riloncept Regeneron con la crescita del bambino. Consulto il medico prima di apportare qualsiasi modifica alla dose.

### **Come iniettare Riloncept Regeneron**

Riloncept Regeneron viene iniettato sotto la pelle (per via sottocutanea). La prima iniezione di Riloncept Regeneron deve essere somministrata sotto il controllo di un operatore sanitario esperto. Lei o la persona che si prende cura di Lei riceverà istruzioni adeguate sulla modalità di miscelazione della polvere (dissoluzione per produrre una soluzione), preparazione della dose e somministrazione dell'iniezione.

Legga il paragrafo "ISTRUZIONI PER L'USO DI RILONACEPT REGENERON POLVERE PER SOLUZIONE INIETTABILE" alla fine di questo foglio illustrativo. Per qualsiasi domanda si rivolga al medico, l'infermiere o il farmacista.

### **Se usa più Riloncept Regeneron di quanto deve**

Se inietta accidentalmente una dose di Riloncept Regeneron superiore a quella consigliata, contatti immediatamente il medico.

### **Se dimentica di usare Riloncept Regeneron**

Se dimentica una dose di Riloncept Regeneron e se ne ricorda entro alcuni giorni, faccia l'iniezione non appena se ne ricorda. La dose successiva deve essere iniettata il giorno previsto, come di norma. Non inietti una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose. Non inietti Riloncept Regeneron più di una volta alla settimana.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, anche questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Deve informare il medico immediatamente se si verifica uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati gravi durante l'uso di Riloncept Regeneron:

- **Infezioni gravi.** Consulto il medico immediatamente se sviluppa i sintomi di un'infezione durante il trattamento con Riloncept Regeneron, ad esempio:

- febbre di durata superiore a 3 giorni o qualsiasi altro sintomo possibilmente correlato a un'infezione, come tosse prolungata, mal di testa prolungato o rossore, calore o gonfiore localizzato della pelle.

Se sviluppa un'infezione grave, deve interrompere il trattamento con Riloncept Regeneron.

- **Reazioni allergiche.** Se sviluppa segni di una reazione allergica (ipersensibilità) durante il trattamento con Riloncept Regeneron (come oppressione toracica, respiro sibilante, difficoltà respiratorie, gravi capogiri o stordimento, gonfiore alle labbra o eruzione cutanea durante o dopo l'iniezione), interrompa l'uso di Riloncept Regeneron e informi immediatamente il medico.

Effetti indesiderati molto comuni (riguardano 1 o più utilizzatori su 10)

- Reazioni nella sede di iniezione (come arrossamento, gonfiore, prurito e lividi nella sede di iniezione)
- Infezione del tratto respiratorio superiore
- Infezione dei seni nasali
- Mal di testa

Effetti indesiderati comuni (riguardano 1-10 utilizzatori su 100)

- Infezione virale
- Bronchite
- Infezione della pelle, dell'occhio o dell'orecchio
- Stanchezza (affaticamento)
- Aumento della pressione arteriosa
- Polmonite
- Infezione allo stomaco/intestino
- Capogiri
- Vampate
- Reazione allergica
- Ansia
- Incapacità di dormire (insonnia)

Effetti indesiderati non comuni (riguardano 1-10 utilizzatori su 1000)

- Meningite
- Infiammazione dell'occhio (irite)

Possono verificarsi anche variazioni dei livelli di colesterolo nel sangue o del numero di cellule nel sangue. Questi aspetti saranno tenuti sotto controllo dal medico.

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio si rivolga al medico o al farmacista. .

## **5. Come conservare Rilonacept Regeneron**

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul cartone e sull'etichetta del flaconcino dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Conservare in frigorifero. Non congelare.

Tenere i flaconcini nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Dopo aver preparato la soluzione Rilonacept Regeneron è meglio usarla immediatamente, perché non contiene conservanti. Se necessario, il prodotto può essere conservato a temperatura ambiente, ma deve essere usato entro 3 ore dalla miscelazione.

La soluzione è viscosa, limpida e da incolore a colore giallo chiaro. Prima dell'iniezione, la soluzione deve essere attentamente controllata per rilevare eventuali alterazioni del colore o presenza di particolato. In caso di alterazione del colore o presenza di particolato nella soluzione, il prodotto non deve essere utilizzato.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico o nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come gettare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### Cosa contiene Rilonacept Regeneron

- Il principio attivo è rilonacept. Ogni flaconcino di polvere contiene 220 mg di rilonacept. Dopo la ricostituzione, ogni ml di soluzione contiene 80 mg di rilonacept.
- Gli eccipienti contenuti nella polvere sono glicina, arginina cloridrato, istidina, istidina cloridrato monoidrato, polietilenglicole 3350 e saccarosio. Il solvente è acqua per preparazioni iniettabili.

### Descrizione dell'aspetto di Rilonacept Regeneron e contenuto della confezione

- Rilonacept Regeneron è fornito come polvere per soluzione iniettabile in un flaconcino in vetro. La polvere è di colore bianco-biancastro.
- Il solvente è fornito in un flaconcino di plastica trasparente da 5 ml, contenente 5 ml di acqua per preparazioni iniettabili. Il solvente è un liquido incolore.

Ogni confezione contiene:

4 flaconcini di polvere per soluzione iniettabile  
4 flaconcini di solvente  
8 siringhe monouso da 3 ml  
8 aghi monouso calibro 27 da 13 mm

### Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Regeneron UK Limited  
40 Bank Street  
E14 5DS Londra  
Regno Unito

### Produttore

Brecon Pharmaceuticals Ltd  
Wye Valley Business Park  
Hay-on-Wye  
HR3 5PG Hereford  
Regno Unito

### Questo foglio illustrativo è stato revisionato l'ultima volta il

A questo medicinale è stata rilasciata una "approvazione condizionata". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.

L'Agenzia Europea dei Medicinali esaminerà le nuove informazioni su questo medicinale almeno annualmente e il foglio illustrativo verrà aggiornato, se necessario.

### Altre fonti di informazione

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

Questo foglio illustrativo è disponibile in tutte le lingue dell'UE/AEE sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali.

## ISTRUZIONI PER L'USO DELLA POLVERE DI RILONACEPT REGENERON PER LA SOLUZIONE DA INIETTARE

Legga anche il paragrafo 3, “**Come iniettare Rilonacept Regeneron**”.

Legga completamente queste istruzioni prima di iniziare.

### **Prodotti necessari:**

I seguenti oggetti sono inclusi in ogni confezione di Rilonacept Regeneron:

- 8 siringhe sterili monouso da 3 ml
- 8 aghi sterili monouso (calibro 27 da 13 mm)
- 4 flaconcini di polvere di Rilonacept Regeneron
- 4 flaconcini di acqua sterile (solvente)

Dovrà inoltre ottenere dal farmacista questi oggetti non inclusi nella confezione di Rilonacept Regeneron:

- Fazzolettini imbevuti di alcol
- Compresse di garza
- Un contenitore antiperforazione per lo smaltimento di aghi, siringhe e flaconcini usati

Per tali prodotti, si rivolga al farmacista.

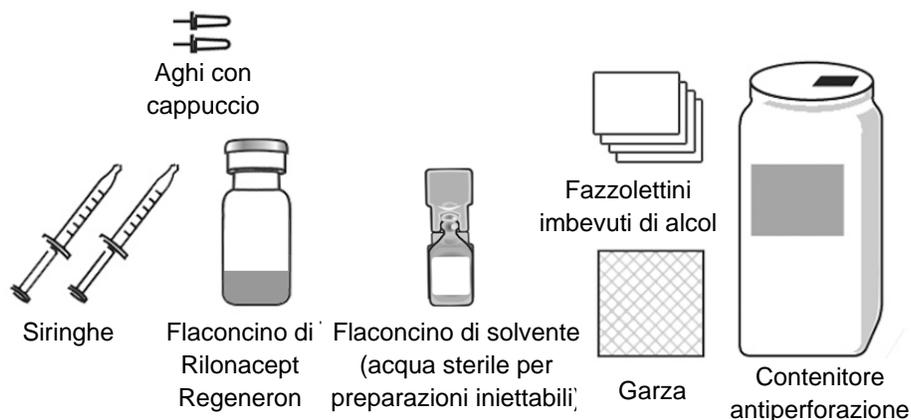
### **Linee guida generali per dare un'iniezione di Rilonacept Regeneron:**

- Controlli la data di scadenza (mese e anno) sul cartone e sul flaconcino di Rilonacept Regeneron. È riportata sull'etichetta del flaconcino e sul cartone dopo Scad. Non usi Rilonacept Regeneron dopo tale data. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.
- Non tocchi con le mani gli aghi o il tappo di gomma sul flaconcino di Rilonacept Regeneron. Se tocca inavvertitamente il tappo di gomma, lo pulisca con un nuovo fazzolettino imbevuto di alcol.
- Se tocca l'ago o se l'ago viene a contatto con qualsiasi superficie, getti via l'intera siringa nel contenitore antiperforazione e inizi nuovamente con una nuova siringa.
- Non riutilizzi aghi o siringhe.
  - Per proteggersi e per proteggere gli altri da possibili punture d'ago, è molto importante gettare via ogni siringa, con l'ago inserito, nel contenitore antiperforazione subito dopo l'uso. **Non cerchi di riapplicare il cappuccio all'ago.**

### **FASE 1: Preparativi per l'iniezione**

1. Si lavi le mani accuratamente.
2. Prepari i seguenti oggetti su una superficie piana e pulita (vedere Figura 1):
  - 2 siringhe sterili monouso da 3 ml
    - una da utilizzare per aggiungere l'acqua sterile (solvente) alla polvere di Rilonacept Regeneron
    - una da utilizzare per l'iniezione
  - 2 aghi sterili monouso (calibro 27, 13 mm)
    - uno da utilizzare per aggiungere l'acqua sterile (solvente) alla polvere di Rilonacept Regeneron
    - uno da utilizzare per l'iniezione
  - 1 flaconcino di Rilonacept Regeneron polvere

- 1 flaconcino di acqua sterile (solvente)
- 3 fazzolettini imbevuti di alcol
- 1 compressa di garza
- 1 contenitore antiperforazione per lo smaltimento degli aghi, delle siringhe e dei flaconcini usati



**Figura 1**

### **FASE 2: Preparazione del flaconcino di polvere di Riloncept Regeneron**

1. Rimuova il tappo di plastica dal flaconcino di R
2. Pulisca la parte superiore del flaconcino di Riloncept Regeneron con un nuovo fazzolettino non ancora utilizzato imbevuto di alcol, strofinando in un'unica direzione intorno alla parte superiore.
3. Metta da parte il flaconcino.

### **FASE 3: Riempimento di una siringa con acqua sterile per preparazione iniettabile (solvente)**

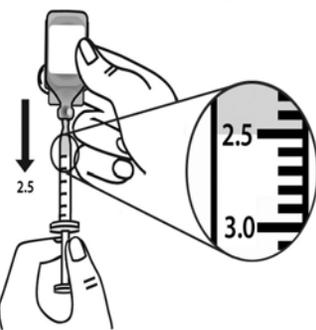
1. Stacchi la linguetta di plastica sulla parte superiore del flaconcino contenente acqua sterile per preparazione iniettabile (solvente).
2. Apra l'involucro che contiene l'ago calibro 27 staccando le linguette. Metta l'ago, ancora con il cappuccio, su una superficie pulita. Apra l'involucro che contiene una siringa staccando le linguette.

3. Applichi la parte superiore esposta del flaconcino di acqua sterile alla parte superiore della siringa, ruotando la siringa sul flaconcino di acqua sterile (solvente) (vedere Figura 2).



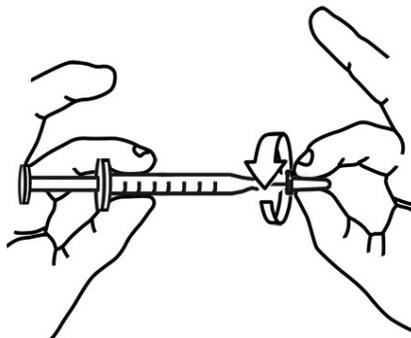
**Figura 2**

4. Tenga il flaconcino con acqua sterile (solvente) in una mano e la siringa nell'altra. Capovolga con attenzione il flaconcino. Tenendo la siringa al livello degli occhi, ritragga lentamente lo stantuffo della siringa fino alla linea di 2,5 ml, in modo che l'acqua sterile (solvente) si sposti dal flaconcino nella siringa (vedere Figura 3).



**Figura 3**

5. Rimuova il flaconcino dalla siringa. Tenga il cilindro della siringa con una mano e ruoti l'ago calibro 27 sulla punta della siringa con l'altra mano, fino a quando non è inserito a fondo (vedere Figura 4).



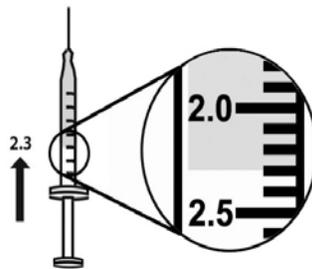
**Figura 4**

6. Capovolga la siringa in modo tale che l'ago sia rivolto verso l'alto. Estragga il cappuccio dell'ago. Non ruoti l'ago o il cappuccio mentre lo rimuove. Picchietti delicatamente la siringa fino a quando le bolle d'aria non salgono verso la parte superiore della siringa (vedere Figura 5).



**Figura 5**

7. Rivolga la siringa e l'ago verso l'alto. L'acqua sterile deve trovarsi sulla linea di 2,3 ml (vedere Figura 6). Se vi è una quantità superiore di acqua sterile nella siringa, preme sullo stantuffo della siringa per farla uscire finché l'acqua non raggiunge la linea di 2,3 ml.

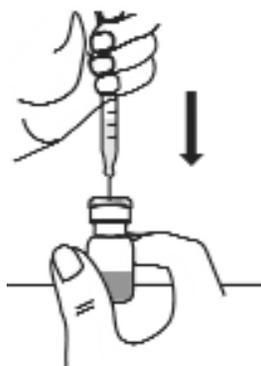


**Figura 6**

**FASE 4: Dissoluzione di polvere di Riloncept Regeneron con acqua sterile per preparazione iniettabile (solvente)**

1. Con una mano tenga il flaconcino di polvere di Riloncept Regeneron su una superficie stabile.

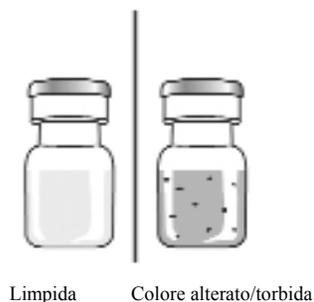
2. Con l'altra mano prenda la siringa con l'acqua sterile (solvente) e inserisca lentamente l'ago proprio nel centro del tappo di gomma del flaconcino di polvere di Riloncept Regeneron. Prema completamente sullo stantuffo della siringa in modo che l'acqua sterile (solvente) nella siringa fluisca nel flaconcino (vedere Figura 7).



**Figura 7**

3. Estragga la siringa e l'ago dal tappo e getti via la siringa collegata all'ago e il flaconcino di acqua sterile (solvente) nel contenitore antiperforazione. Non cerchi di rimettere il cappuccio sull'ago.
4. Tenga il flaconcino contenente la miscela di polvere e acqua sterile (solvente) inclinato (non diritto) con il pollice e l'indice sulla parte superiore e inferiore del flaconcino e agiti rapidamente il flaconcino avanti e indietro (lateralmente) per circa 1 minuto.
5. Rimetta il flaconcino sul tavolo e lo lasci riposare per circa 1 minuto.
6. Controlli se nel flaconcino vi sono particelle o grumi di polvere che non si sono dissolti.
7. Se la polvere non è si completamente dissolta, agiti rapidamente il flaconcino avanti e indietro per altri 30 secondi. Lasci riposare il flaconcino per circa 1 minuto.
8. Ripeta la procedura del punto 7 fino a quando la polvere non si è completamente dissolta e la soluzione non risulta limpida.
9. Una volta dissolta, la soluzione di Riloncept Regeneron deve apparire come un liquido denso e limpido, da incolore a giallo chiaro. Non usi la soluzione se il colore è alterato o se è torbida, oppure se sono presenti piccole particelle (vedere Figura 8).

NOTA: Contatti la farmacia per segnalare un'alterazione di colore o la presenza di particelle in Riloncept Regeneron dissolto.

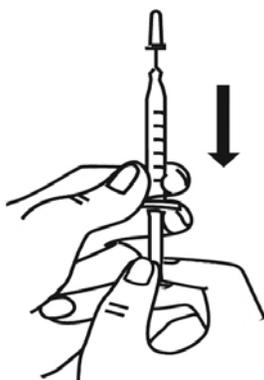


**Figura 8**

10. È meglio passare alla fase successiva e iniettare il medicinale immediatamente dopo la dissoluzione della polvere di Riloncept Regeneron nell'acqua sterile (solvente). Se necessario, il prodotto può essere conservato a temperatura ambiente (da 20 a 25 °C) per non più di 3 ore. Proteggere Riloncept Regeneron dalla luce.

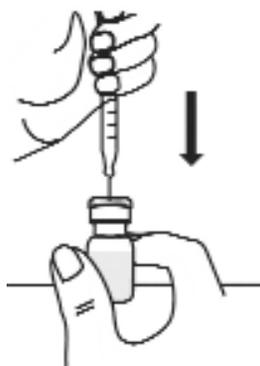
#### **FASE 5: Preparazione dell'iniezione**

1. Tenga il flaconcino con la soluzione su una superficie stabile e pulisca la parte superiore del flaconcino con un nuovo fazzolettino imbevuto di alcol.
2. Apra un involucro contenente un nuovo ago sterile monouso. Apra un involucro contenente una nuova siringa monouso. Colleghi l'ago saldamente alla siringa, senza rimuovere il cappuccio dell'ago.
3. Tenga la siringa verticale al livello degli occhi. Senza rimuovere il cappuccio dell'ago, ritragga lo stantuffo della siringa fino alla tacca corrispondente al volume di soluzione prescritto dal medico per l'iniezione, riempiendo la siringa di aria (vedere Figura 9).



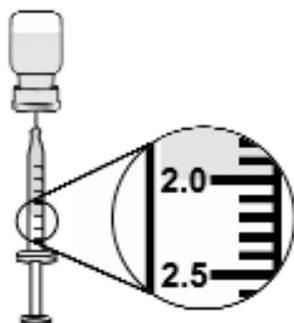
**Figura 9**

4. Rimuova il cappuccio dell'ago facendo attenzione a non toccare l'ago. Tenga il flaconcino su una superficie piana e inserisca lentamente l'ago attraverso il tappo. Spinga lo stantuffo verso il basso e inietti tutta l'aria nel flaconcino (vedere Figura 10).



**Figura 10**

5. Tenga il flaconcino in una mano e la siringa nell'altra e capovolga con attenzione il flaconcino in modo tale che l'ago sia rivolto verso l'alto. Tenga il flaconcino al livello degli occhi.
6. Tenga la punta dell'ago nel liquido e ritragga lentamente lo stantuffo fino alla tacca della siringa corrispondente alla quantità di medicinale prescritta dal medico (vedere Figura 11).



**Figura 11**

7. Picchietti la siringa fino a quando le bolle d'aria non salgono verso la parte superiore della siringa. Quindi, prema sullo stantuffo lentamente e con cautela, in modo che tutta l'aria venga spinta attraverso l'ago.
8. Si assicuri che nella siringa sia presente la quantità di medicinale prescritta dal medico.
9. Getti via il flaconcino nel contenitore antiperforazione anche se vi è ancora del medicinale residuo. Non usi un flaconcino di Riloncept Regeneron più di una volta.
10. Tenga in mano la siringa e l'ago pronti per l'iniezione. Non tocchi l'ago con le mani e non consenta che venga a contatto con alcuna superficie. Proceda con l'iniezione come descritto nella Fase 6 seguente.

## FASE 6: Somministrazione dell'iniezione

1. Rilonecept Regeneron viene iniettato nel tessuto direttamente sotto gli strati della pelle. Non deve essere praticata in un muscolo, in una vena o in un'arteria.

### Dove iniettare

Inietti ogni volta in un punto diverso, per mantenere sana la pelle.

Cambiare le sedi di iniezione aiuta a prevenire l'irritazione e consente un migliore assorbimento del medicinale. Si rivolga al medico per qualsiasi domanda in merito alla rotazione delle sedi di iniezione.

- Non praticare l'iniezione in punti in cui la pelle è indolenzita, arrossata o indurita. Se un'area è indolenzita o appare indurita al tatto, scelga un'altra sede per l'iniezione fino alla scomparsa dell'indolenzimento o "indurimento".
- Informi il medico di qualsiasi reazione cutanea, quale rossore, gonfiore o indurimento della pelle.
- Le zone in cui può iniettare Rilonecept Regeneron comprendono il lato sinistro e destro dell'addome, la coscia sinistra e destra. Se qualcun altro pratica l'iniezione, è possibile utilizzare anche la parte superiore del braccio (vedere Figura 12).

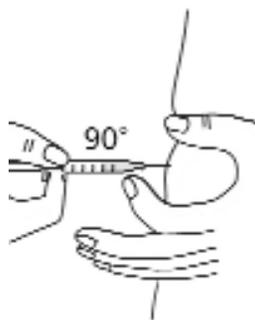
(Non iniettare nell'area di 5 cm intorno all'ombelico.)



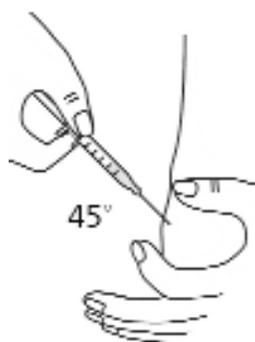
**Figura 12**

2. Scelga la zona per l'iniezione. Pulisca la zona con un movimento circolare utilizzando un nuovo fazzolettino imbevuto di alcol. Inizi dal centro spostandosi poi verso l'esterno. Lasci asciugare completamente l'alcol. Non tocchi questa zona di nuovo prima dell'iniezione.
3. Tenga la siringa in una mano come se fosse una matita.
4. Con l'altra mano afferrì delicatamente un lembo di pelle intorno alla sede che ha pulito per l'iniezione.
5. Usi un movimento rapido, tipo il lancio di una freccetta, per inserire l'ago direttamente nella pelle (a un angolo di 90°) (vedere Figura 13a). Non spinga lo stantuffo mentre inserisce l'ago

nella pelle. Per i bambini piccoli o per le persone con scarso strato adiposo sotto la pelle, potrebbe essere necessario tenere la siringa e l'ago a un angolo di 45° (vedere Figura 13b).



**Figura 13a (adulti)**



**Figura 13b (bambini piccoli, pazienti magri)**

6. Dopo che l'ago è inserito completamente nella pelle, lasci andare la pelle tenuta con le mani.
7. Con la mano libera, tenga la siringa in corrispondenza della base. Ritragga delicatamente lo stantuffo. La presenza di sangue nella siringa indica che l'ago è penetrato in un vaso sanguigno. Estragga l'ago e getti via ago e siringa. Riprenda dalla "FASE 1: Preparativi per l'iniezione" utilizzando nuovi strumenti.
8. Se non compare sangue, inietti tutto il medicinale contenuto nella siringa a una velocità lenta e costante, spingendo lo stantuffo completamente. Potrebbero essere necessari fino a 30 secondi per iniettare l'intera dose.
9. Estragga l'ago dalla pelle e tenga una compressa di garza sterile sulla sede dell'iniezione per diversi secondi.
10. Non rimetta il cappuccio sull'ago. Getti via i flaconcini, le siringhe e gli aghi usati nel contenitore antiperforazione. Non ricicli il contenitore. Non getti i flaconcini, gli aghi o le siringhe nei rifiuti domestici.
11. Tenga il contenitore antiperforazione fuori dalla portata dei bambini. Quando il contenitore è pieno per circa due terzi, lo smaltisca seguendo le istruzioni del medico o del farmacista.
12. I fazzolettini imbevuti di alcol usati possono essere gettati nei rifiuti domestici.

Medicinale non più autorizzato

---

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente ai medici o agli operatori sanitari e sono fornite in un foglio illustrativo staccabile:

## **Indicazione**

Rilonacept Regeneron è indicato per il trattamento delle sindromi periodiche associate alla criopirina (CAPS) con sintomi gravi, quali sindrome autoinfiammatoria familiare da freddo (FCAS) e sindrome di Muckle-Wells (MWS), negli adulti e nei bambini a partire da 12 anni di età.

## **Posologia**

### *Adulti*

Negli adulti il trattamento deve essere iniziato con una dose di carico di 320 mg. La somministrazione deve proseguire con un'iniezione di 160 mg una volta alla settimana. Rilonacept Regeneron non deve essere somministrato più di una volta alla settimana.

### *Popolazione pediatrica (da 12 a 17 anni)*

Il trattamento deve essere iniziato con una dose di carico di 4,4 mg/kg, fino a un massimo di 320 mg. La somministrazione deve proseguire con un'iniezione di 2,2 mg/kg una volta alla settimana, fino a un massimo di 160 mg (vedere Tabella 1). Il dosaggio nei bambini deve essere aggiustato progressivamente con la crescita. Il paziente o la persona che se ne prende cura deve essere informato della necessità di consultare il medico curante prima di aggiustare la dose. L'esperienza sull'uso di Rilonacept Regeneron nei bambini è limitata. Nel programma clinico per le CAPS, 8 adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni sono stati trattati per un periodo fino a 18 mesi.

### *Popolazione pediatrica (fino a 12 anni di età)*

Non sono disponibili dati sull'uso di Rilonacept Regeneron nei bambini affetti da CAPS al di sotto di 12 anni; pertanto non è raccomandato in questa fascia di età pediatrica.

### *Anziani (65 anni e oltre)*

I dati disponibili indicano che non è richiesta una modifica della dose in base all'età avanzata. Tuttavia, l'esperienza clinica nei pazienti di età superiore a 65 anni è limitata; si raccomanda pertanto cautela.

### *Insufficienza renale*

Non è richiesto un aggiustamento della dose in pazienti con lieve, moderata o grave insufficienza renale, o con malattia renale allo stadio terminale. Tuttavia, l'esperienza clinica in tali pazienti è limitata.

### *Insufficienza epatica*

L'uso di Rilonacept Regeneron non è stato studiato nei pazienti con insufficienza epatica.

## **Modo di somministrazione**

Rilonacept Regeneron è solo per uso sottocutaneo. Non è destinato all'uso endovenoso o intramuscolare.

La dose di carico per gli adulti deve essere somministrata sotto forma di due iniezioni sottocutanee da 2 ml (320 mg di rilonacept in totale), praticata lo stesso giorno in sedi differenti. Le dosi successive sono somministrate sotto forma di una iniezione sottocutanea da 2 ml (160 mg di rilonacept) una volta alla settimana.

Per i pazienti pediatrici, la dose è fornita sotto forma di una o due (per la dose di carico) iniezioni sottocutanee, con un volume massimo per iniezione singola di 2 ml.

Per comodità, il volume di somministrazione corrispondente per l'iniezione settimanale nei pazienti pediatrici è presentato nella Tabella 1 seguente.

Tabella 1: Rilonacept Regeneron volume di somministrazione (dopo ricostituzione) per peso corporeo, per pazienti pediatrici di età compresa tra 12 e 17 anni

| Intervallo di peso (kg) | Volume di somministrazione (ml) |
|-------------------------|---------------------------------|
| da 23,6 a 27,2          | 0,7                             |
| da 27,3 a 30,8          | 0,8                             |
| da 30,9 a 34,4          | 0,9                             |
| da 34,5 a 38,1          | 1                               |
| da 38,2 a 41,7          | 1,1                             |
| da 41,8 a 45,4          | 1,2                             |
| da 45,5 a 49,0          | 1,3                             |
| da 49,1 a 52,6          | 1,4                             |
| da 52,7 a 56,3          | 1,5                             |
| da 56,4 a 59,9          | 1,6                             |
| da 60,0 a 63,5          | 1,7                             |
| da 63,6 a 67,2          | 1,8                             |
| da 67,3 a 70,8          | 1,9                             |
| 70,9 o superiore        | 2                               |

### **Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare in frigorifero. Non congelare.

Tenere i flaconcini nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Dopo la ricostituzione, se necessario, il prodotto può essere conservato a temperatura ambiente, ma deve essere usato entro 3 ore dalla ricostituzione perché non contiene conservanti.

### **Istruzioni per la ricostituzione e la somministrazione**

#### Istruzioni per la ricostituzione

Utilizzando una tecnica asettica, la polvere di Rilonacept Regeneron deve essere ricostituita con 2,3 ml di solvente (acqua per preparazioni iniettabili) prima della somministrazione.

I 2,3 ml di solvente devono essere prelevati dal flaconcino del solvente collegato direttamente a una siringa da 3 ml, quindi iniettati nel flaconcino della polvere per la ricostituzione, con un ago calibro 27 da 13 mm (per ottenere un volume di ricostituzione finale di 2,75 ml). L'ago e la siringa utilizzati per la ricostituzione con il solvente devono essere poi eliminati e non devono essere utilizzati per iniezioni sottocutanee. Dopo l'aggiunta del solvente, il contenuto del flaconcino deve essere ricostituito agitando il flaconcino per circa un minuto e lasciato poi riposare per un minuto. La soluzione 80 mg/ml risultante è sufficiente per consentire un volume estraibile di 2 ml per somministrazione sottocutanea.

La soluzione ricostituita è viscosa, limpida e da incolore a colore giallo chiaro. Prima dell'iniezione, la soluzione ricostituita deve essere attentamente controllata per rilevare eventuali alterazioni del colore o presenza di particolato. In caso di alterazione del colore o presenza di particolato nella soluzione, il prodotto non deve essere utilizzato.

#### Istruzioni per la somministrazione

Utilizzando una tecnica asettica, il volume della dose raccomandata, fino a 2 ml (160 mg) della soluzione deve essere prelevato con un nuovo ago per iniezioni calibro 27 da 13 mm, collegato a una nuova siringa da 3 ml per iniezione sottocutanea.

Le sedi di iniezione sottocutanea, come addome, coscia o parte superiore del braccio, devono essere alternate. Le iniezioni non devono mai essere praticate in zone che presentano lividi, arrossamento, indolenzimento o indurimento.

La somministrazione iniziale di Rilonacept Regeneron da parte di un paziente o di una persona che assiste il paziente deve avvenire sotto la guida di un operatore sanitario esperto. Per la successiva autosomministrazione da parte dei pazienti, devono essere fornite opportune istruzioni sulla tecnica di iniezione corretta e deve essere accertata la capacità di applicare tale tecnica.

#### Smaltimento

Ogni flaconcino deve essere usato solo per una singola dose. Il flaconcino deve essere eliminato dopo il prelievo della soluzione.

I pazienti o le persone che assistono il paziente devono essere istruite in merito alla corretta procedura per lo smaltimento dei flaconcini, degli aghi e delle siringhe.

Medicinale non più autorizzato