

Vaistinis preparatas neberegistruotas

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rilonacept Regeneron 80 mg/ml milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui.

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename miltelių buteliuke yra 220 mg rilonacepto. Paruošus, kiekviename tirpalo ml yra 80 mg rilonacepto.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui.

Milteliai yra balti arba balkšvi.

Tirpiklis yra skaidrus, bespalvis tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Suaugusiųjų ir 12 metų ar vyresnių vaikų su kriopirinu susijusiems periodiniams sindromams (angl. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes*, CAPS), įskaitant šeiminį šalčio autoimuninio uždegimo sindromą (angl. *Familial Cold Autoinflammatory Syndrome*, FCAS) ir *Muckle-Wells* sindromą (MWS), su sunkiais simptomais gydyti.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi pradėti ir prižiūrėti CAPS diagnozavimo ir gydymo patirties turintis gydytojas.

Tinkamai apmokius, kaip teisingai švirkšti, pacientai Rilonacept Regeneron gali švirkštis patys, jeigu jų gydytojas nusprendė, kad tai yra tinkama ir, jei reikia, prižiūrint medikams.

Dozavimas

Suaugusieji

Suaugusiųjų gydymą reikia pradėti 320 mg įvadine doze. Po to kartą per savaitę reikia sušvirkšti 160 mg dozę. Rilonacept Regeneron negalima vartoti dažniau kaip kartą per savaitę.

Vaikų ir paauglių populiacija (12–17 metų)

Gydymą reikia pradėti 4,4 mg/kg įvadine doze, neviršijant didžiausios 320 mg dozės. Paskui reikia kartą per savaitę sušvirkšti 2,2 mg/kg, neviršijant didžiausios 160 mg dozės (žr. 1 lentelę). Vaikui augant, jam skiriamą dozę reikia koreguoti. Pacientą ar globėją reikia informuoti, kad prieš koreguojant dozę reikia pasitarti su gydančiu gydytoju. Vartojimo vaikams patirties yra nedaug. Vykdam CAPS klinikinę programą, 8 12-17 metų paaugliai buvo gydomi iki 18 mėnesių.

Vaikų ir paauglių populiacija (iki 12 metų)

Duomenų apie Rilonacept Regeneron vartojimą CAPS sergantiems vaikams, jaunesniems kaip 12 metų, nėra, todėl šiai vaikų ir paauglių amžiaus grupei vartoti nerekomenduojama.

Senyvi pacientai (65 metų ir vyresni)

Turimi duomenys rodo, kad koreguoti dozės atsižvelgiant į senyvą amžių nereikia. Tačiau vartojimo vyresniems kaip 65 metų pacientams klinikinės patirties yra nedaug, todėl rekomenduojama vartoti atsargiai (žr. 5.1 skyrių).

Sutrikusi inkstų veikla

Pacientams, kuriems yra lengvas, vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų veiklos sutrikimas arba paskutinės stadijos inkstų liga, dozės koreguoti nereikia. Tačiau vartojimo tokiems pacientams klinikinės patirties yra nedaug.

Sutrikusi kepenų veikla

Rilonacept Regeneron vartojimo pacientams, kurių kepenų veikla sutrikusi, tyrimų neatlikta.

Vartojimo metodas

Rilonacept Regeneron skirtas vartoti tik po oda. Preparatas nėra skirtas vartoti į veną ar į raumenis. Vaistinio preparato ruošimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

Suaugusiųjų įvadinę dozę reikia sušvirkšti po oda per du kartus, po 2 ml (iš viso 320 mg rilonacepto), švirkščiant tą pačią dieną į skirtingas vietas. Toliau kartą per savaitę po oda sušvirkščinama 2 ml (160 mg rilonacepto).

Vaikams ir paaugliams dozė sušvirkščinama po oda per vieną arba du kartus (įvadinė dozė), vienu kartu sušvirkščiant ne daugiau kaip 2 ml tūrį.

Jūsų patogumui atitinkamas kas savaitę švirkščiamų dozių tūris nurodytas toliau pateiktoje 1 lentelėje.

1 lentelė. Rilonacept Regeneron dozių tūris (paruošus) pagal 12-17 metų amžiaus vaikų ir paauglių kūno svorį

Svorio intervalas (kg)	Dozės tūris (ml)
23,6–27,2	0,7
27,3–30,8	0,8
30,9–34,4	0,9
34,5–38,1	1
38,2–41,7	1,1
41,8–45,4	1,2
45,5–49,0	1,3
49,1–52,6	1,4
52,7–56,3	1,5
56,4–59,9	1,6
60,0–63,5	1,7
63,6–67,2	1,8
67,3–70,8	1,9
70,9 ar daugiau	2

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas rilonaceptui arba bet kuriai pagalbinei medžiagai.
Aktyvios, sunkios infekcijos (žr. 4.4 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Sunkios infekcijos

Interleukino 1 (IL-1) blokada gali veikti imuninį atsaką į infekcijas. Sunkios, gyvybei pavojingos infekcijos Rilonacept Regeneron vartojusiems pacientams nustatytos nedažnai.

Atvirojo tęstinio klinikinio tyrimo metu vienam pacientui išsivystė bakterinis meningitas ir pacientas mirė. Jeigu pacientui pasireiškė sunki infekcinė liga, Rilonacept Regeneron vartojimą reikia nutraukti. Gydymo negalima pradėti pacientams, kuriems yra aktyvi arba lėtinė infekcija (žr. 4.3 skyrių);

gydytojai turi būti atsargūs skirdami Rilonacept Regeneron pacientams, kuriems anksčiau kartojo infekcijos arba nustatytos pagrindinės ligos, dėl kurių gali padidėti polinkis į infekcijas.

Kadangi Rilonacept Regeneron slopina uždegiminį atsaką, reikia būti budriems atmetant pagrindinės infekcijos tikimybę negaluojujantiems pacientams.

Navikų nekrozės faktoriaus (TNF) inhibitoriai buvo susiję su padidėjusia latentinės tuberkuliozės (TB) reaktyvacijos rizika. Nežinoma, ar IL-1 inhibitorių, pvz., rilonacepto, vartojimo rizika didina latentinės tuberkuliozės (TB) arba oportunistinių infekcijų reaktyvacijos riziką. Prieš pradėdant gydymą Rilonacept Regeneron reikia iširti, ar pacientas serga aktyvia ir neaktyvia (latentine) tuberkulioze.

Nerekomenduojami deriniai

Rilonacept Regeneron vartojimas kartu su TNF inhibitoriais klinikinių tyrimų metu netirtas. Padidėjęs sunkių infekcijų dažnis buvo susijęs su kito IL-1 inhibitoriaus vartojimu kartu su TNF inhibitoriumi.

Rilonacept Regeneron negalima vartoti su TNF inhibitoriais dėl padidėjusios sunkių infekcijų rizikos (žr. 4.5 skyrių).

Vartoti Rilonacept Regeneron kartu su kitais IL-1 inhibitoriais nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių).

Padidėjęs jautrumas

Nors su Rilonacept Regeneron vartojimu susijusių padidėjusio jautrumo reakcijų pradinės klinikinės programos metu nenustatyta, jei pasireiškė padidėjusio jautrumo reakcija, reikia nedelsiant ir visam laikui nutraukti vartojimą ir pradėti atitinkamą gydymą.

Negalima atmesti galimos sunkių padidėjusio jautrumo reakcijų, kurios nėra būdingos švirkščiamiesiems baltymams, rizikos (žr. 4.3 skyrių).

Imunogeninis poveikis

ELISA tyrimu 35% pacientų (19 iš 55), klinikinio tyrimo metu gydytų ne mažiau kaip 6 savaites, nustatyti antikūnai, nukreipti prieš rilonacepto receptorių domenų. Koreliacijos tarp antikūnų aktyvumo ir klinikinio veiksmingumo ar saugumo nebuvo.

Neutropenija

Neutropenija (absoliutus neutrofilų skaičius [ANC] $< 1,5 \times 10^9/l$) dažnai nustatyta, ne CAPS, o kita liga (reumatoidiniu artritu) sergančiai pacientų populiacijai vartojant kitą vaistinių preparatą, slopinantį IL-1. Klinikinių tyrimų metu neutropenija dažnai nustatyta reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams (nepatvirtintas vartojimas), kuriems Rilonacept Regeneron buvo švirkščiamas po oda. Nė vienam iš šių pacientų nepasireiškė sunkių su neutropenija susijusių reakcijų. Nors CAPS sergantiems pacientams neutropenija nustatyta nedažnai, tirtų pacientų skaičius nėra didelis. Neutropenija sergantiems pacientams gydymo Rilonacept Regeneron pradėti negalima. Rekomenduojama įvertinti neutrofilų skaičių prieš pradėdant gydymą, po 1–2 mėnesių ir paskui periodiškai, kol vartojamas Rilonacept Regeneron. Jei pacientui pasireiškė neutropenija, reikia atidžiai stebėti ANC ir gali reikėti nutraukti gydymą.

Piktybiniai navikai

Gydymo Rilonacept Regeneron poveikis piktybinių navikų atsiradimui nežinomas. Tačiau gydymas imunospresantais, įskaitant Rilonacept Regeneron, gali padidinti piktybinių navikų atsiradimo riziką.

Vakcinos

Vienu metu su Rilonacept Regeneron negalima skirti gyvųjų vakcinų. (žr. 4.5 skyrių). Duomenų apie Rilonacept Regeneron vartojančių pacientų vakcinacijos veiksmingumą arba riziką nėra. Prieš pradėdant gydymą Rilonacept Regeneron suaugusiesiems ir vaikams bei paaugliams turi būti atlikta visa atitinkama rekomenduojama vakcinacija, įskaitant pneumokokinę vakciną ir inaktyvintą gripo vakciną.

Lipidų profilio pokyčiai

Reikia stebėti, ar nekinta pacientų lipidų profiliai ir, jei reikia, skirti medikamentinį gydymą (žr. 4.8 skyrių).

NLRP3 geno mutacija

Klinikinių tyrimų metu visais atvejais buvo patvirtinta NLRP3 geno mutacija. Veiksmingumas pacientams, kuriems nebuvo patvirtinta NLRP3 geno mutacija, nenustatytas.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimų neatlikta.

Vartoti Rilonacept Regeneron kartu su TNF inhibitoriais nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių), nes kito IL-1 blokatoriaus vartojimas kartu su TNF inhibitoriais buvo susijęs su padidėjusiu sunkių infekcijų dažniu.

Rilonacept Regeneron vartojimo kartu su kitais IL-1 inhibitoriais tyrimų neatlikta, todėl vartoti kartu nerekomenduojama.

Lėtinio uždegimo metu CYP450 fermentų susidarymą slopina padidėjęs citokinų kiekis. Todėl numatoma, kad molekulė, kuri jungiasi su IL-1, pvz., rilonaceptas, CYP450 fermentų susidarymą gali normalizuoti. Tai kliniškai svarbu vartojant mažo terapinio indekso CYP450 substratus, kurių dozė koreguojama individualiai (pvz., varfariną). Pradėjus gydymą Rilonacept Regeneron, reikia stebėti poveikį šių tipų vaistiniais preparatais gydomiems pacientams arba preparatų kiekį plazmoje ir, jei reikia, koreguoti individualią vaistinio preparato dozę.

Duomenų apie skiepijimo gyvosiomis vakcinomis arba gyvųjų vakcinų antrinio infekcijos perdavimo poveikį Rilonacept Regeneron vartojantiems pacientams nėra. Todėl vienu metu su Rilonacept Regeneron negalima skirti gyvųjų vakcinų, nebent laukiama nauda būtų aiškiai didesnė už galimą riziką. Jei pradėjus gydymą Rilonacept Regeneron būtina skiepyti gyvosiomis vakcinomis, rekomenduojama po paskutinės Rilonacept Regeneron injekcijos ir iki kitos injekcijos palaukti ne mažiau kaip 6 savaites (žr. 4.4 skyrių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumo laikotarpis

Reikiamų duomenų apie rilonacepto vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti toksinio poveikio reprodukcijai tyrimai poveikio vaisingumui ar vaisiaus morfologijai neparodė, tačiau vaikingų beždžionių tyrimas parodė sumažėjusį estrogenų kiekį (žr. 5.3 skyrių). Pavojus vaisiui ir (arba) motinai nežinomas. Moteris gydymo Rilonacept Regeneron metu ir iki 6 savaičių po paskutinės dozės turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą. Todėl nėščioms arba planuojančioms pastoti moterims preparatą reikia skirti tik gerai įvertinus gydymo naudą ir riziką.

Žindymas

Ar rilonacepto patenka į žmogaus ar gyvūnų pieną, nežinoma. Todėl sprendžiant, tęsti ar nutraukti žindymą arba gydymą Rilonacept Regeneron, reikia atsižvelgti į žindymo naudą vaikui ir gydymo Rilonacept Regeneron naudą moteriai.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Kai kurie su CAPS susiję simptomai gali pabloginti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Pacientai, kuriems Rilonacept Regeneron vartojimo metu pasireiškia svaigulys, prieš vairuodami ar valdydami mechanizmus turi palaukti, kol jis praeis.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Didžioji dalis klinikinių tyrimų metu nustatytų su gydymu susijusių nepageidaujamų reiškinių buvo reakcijos injekcijos vietoje (RIV), kurios pasireiškė maždaug 50% 3 fazės tyrimo pacientų. Nustatytos RIV paprastai buvo lengvos arba vidutinio sunkumo. Nė vienas iš pacientų nepasitraukė iš tyrimo dėl RIV.

2/3 fazės programos metu nustatyti nepageidaujami reiškiniai į Rilonacept Regeneron, pasireiškę iš viso 109 pacientams (kai kurie iš jų buvo gydomi ilgiau kaip 2 metus), toliau išvardyti pagal šias pasireiškimo dažnio kategorijas: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$).

Dėl mažos pacientų populiacijos 2 ar daugiau pacientų nustatyta nepageidaujama reakcija priskiriama „dažnom“.

2 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos CAPS sergantiems pacientams vartojant Rilonacept Regeneron

MedDRA	Nepageidaujama reakcija	Dažnis
Organų sistemos klasė		
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Reakcijos injekcijos vietoje, tarp jų eritema, kraujosruvos, niežėjimas, patinimas, uždegimas, skausmas, dermatitas, edema, urtikarijos sukeltos vezikulės	labai dažni
	Nuovargis	dažni
Infekcijos ir infestacijos	Viršutinių kvėpavimo takų infekcija; sinusitas	labai dažni
	Bronchitas; gastroenteritas; virusinės infekcijos; odos, akių ir ausų infekcijos; pneumonija	dažni
	Bakterinis meningitas	nedažni
Tyrimai	Padidėjęs eozinofilų skaičius	dažni
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas	labai dažni
	Svaigulys	dažni
Kraujagyslių sutrikimai	Padidėjęs kraujospūdis, paraudimas	dažni
Ausų ir labirintų sutrikimai	Galvos svaigimas	dažni
Akių sutrikimai	Iritas	nedažni
Psichikos sutrikimai	Nerimas, nemiga	dažni
Imuninės sistemos sutrikimai	Padidėjęs jautrumas	dažni

Infekcijos ir infestacijos

Pagrindinio klinikinio tyrimo A dalies metu (žr. 5.1 skyrių) infekcijos, tyrėjo laikomos susijusiomis su gydymu, dažniau nustatytos pacientams, vartojusiems Rilonacept Regeneron (9%) nei placebo (0%). B dalies – atsitiktinai atrinkto nutraukimo dalies– metu nustatytas panašus infekcijų dažnis Rilonacept Regeneron (0%) ir placebo vartojusiems pacientams (4%). Tyrimo A dalis prasidėjo žiemos mėnesiais; B dalis daugiausia buvo vykdoma vasaros mėnesiais.

Placebu kontroliuojamuose tyimuose, kuriuose dalyvavo įvairios pacientų populiacijos, tarp jų 336 pacientai, gydyti rilonaceptu, ir 165 pacientai, gydyti placebo, infekcijų dažnis vartojant rilonacepto ir placebo buvo atitinkamai 6,8% ir 3% (0,44 poveikio pacientui metai ir 0,19 poveikio pacientui metų).

Sunkios infekcijos

Vienas pacientas atviro CAPS klinikinio tyrimo metu mirė, išsivysčius sinusitui ir bakteriniam (*Streptococcus pneumoniae*) meningitui.

Tyrime, kuriame dalyvavo pacientai, sergantys suaugusiųjų Stilio liga, vienam pacientui pasireiškė alkūnės *Mycobacterium intracellulare* sukelta infekcija po gliukokortikoidų injekcijos į sanarį ir tolesnio vietinio įtariamo mikobakterijų šaltinio poveikio. Tyrime, kuriame dalyvavo pacientai, sergantys reumatine polimialgija, vienam pacientui pasireiškė bronchitas ir sinusitas, dėl ko prirėikė hospitalizacijos.

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Pagrindžiamojo klinikinio tyrimo pradinės placebo kontroliuojamos dalies metu Rilonacept Regeneron vartojusiems pacientams vidutiniai hemoglobino rodmenys padidėjo, o neutrofilų ir trombocitų – sumažėjo. Šie pokyčiai nebuvo laikomi klinikai reikšmingais; juos galėjo sąlygoti lėtinio uždegimo būklės susilpnėjimas CAPS sergantiems pacientams kartu esant ūminės fazės atsako susilpnėjimui.

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

CAPS sergantiems pacientams dažniausiai nustatytas su gydymu susijęs nepageidaujamas poveikis buvo reakcijos injekcijos vietoje (RIV). Be kitų, pasireiškė šios RIV: eritema, patinimas, niežulys ir kraujosruvos. Dauguma RIV truko nuo vienos iki dviejų parų. Tyrimuose, kuriuose dalyvavo CAPS sergantys pacientai, nė viena RIV nebuvo priskirta sunkioms ir nė vienas pacientas nepasitraukė iš tyrimo dėl RIV.

Imunogeninis poveikis

Klinikinių tyrimų metu po Rilonacept Regeneron vartojimo CAPS sergantiems pacientams ELISA tyrimu nustatyti antikūnai, nukreipti prieš rilonacepto receptorių domenų. Devyniolikai iš 55 pacientų (35%), kurie vartojo Rilonacept Regeneron ne mažiau kaip 6 savaites, bent vieną kartą gauti teigiami gydymo metu atsirandančių besijungiančių antikūnų tyrimų rezultatai. Iš 19 pacientų 7 pacientų neutralizuojančių antikūnų tyrimų rezultatai buvo teigiami paskutinio vertinimo metu (18 arba 24 atviro testinio tyrimo laikotarpiu) ir 5 pacientų rezultatai buvo teigiami bent vieną kartą. Koreliacijos tarp antikūnų aktyvumo ir klinikinio veiksmingumo ar saugumo nebuvo.

Šie duomenys rodo procentinę dalį pacientų, kurių antikūnų rilonaceptui specifinių tyrimų rezultatai buvo teigiami; duomenys labai priklauso nuo tyrimų jautrumo ir specifiškumo. Nustatytam antikūnų tyrimo teigiamų rezultatų dažniui įtakos gali turėti keli veiksniai, įskaitant tyrimo jautrumą ir specifiškumą, mėginių tvarkymą, tuo pat metu vartojamus vaistinius preparatus ir pagrindinę ligą. Dėl šių priežasčių antikūnų rilonaceptui dažnio lyginimas su antikūnų kitiems preparatams dažniu gali būti klaidinantis.

Lipidų parametų pokyčiai

Pacientams, kuriems yra lėtinis uždegimas, gali būti sumažėjęs cholesterolio ir lipidų kiekis. Po 6 savaičių atviro gydymo laikotarpio Rilonacept Regeneron vartojusiems CAPS sergantiems pacientams vidutiniai bendrojo cholesterolio, DTL cholesterolio, MTL cholesterolio ir trigliceridų rodmenys, palyginti su pradinio įvertinimo duomenimis, atitinkamai padidėjo 19 mg/dl, 2 mg/dl, 10 mg/dl ir 57 mg/dl. Gydytojai turi stebėti savo pacientų lipidų profilius (pvz., po 2–3 mėnesių) ir, jei reikia, apsvarstyti lipidus mažinančio gydymo taikymą, remdamiesi širdies ir kraujagyslių rizikos veiksniais bei esamomis rekomendacijomis.

4.9 Perdozavimas

Pranešimų apie perdozavimą negauta. Didžiausias preparato kiekis, kurį galima saugiai vartoti, nenustatytas.

Rilonacept Regeneron, vartojamas į veną iki 2000 mg per mėnesį dozėmis iki šešių mėnesių kitoje pacientų populiacijoje, bendrai buvo toleruojamas gerai. Osteoartrito tyrimo metu vienam pacientui po labai didelės dozės (2000 mg) vartojimo pasireiškė trumpalaikė neutropenija (absoliutus neutrofilų skaičius $< 1 \times 10^9/l$). Klinikinių tyrimų metu nedideliu skaičiumi CAPS sergančių pacientų po oda

buvo švirkščiamos maksimalios iki 320 mg savaitės dozės maždaug iki dvejų metų arba ilgiau, RA sergantiems pacientams – iki 6 mėnesių; dozę ribojančio toksinio poveikio nenustatyta.

Perdozavus, rekomenduojama stebėti, ar pacientui nepasireiškė nepageidaujamų reakcijų požymių bei simptomų, ir nedelsiant pradėti atitinkamą simptominių gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – interleukino inhibitoriai, ATC kodas – L04AC04.

Šio vaistinio preparato rinkodaros teisė suteikta „išimtinėmis sąlygomis“. Tai reiškia, kad dėl ligos retumo nebuvo įmanoma gauti visos informacijos apie šį vaistinį preparatą. Europos vaistų agentūra (EMA) kasmet peržiūrės visą naujai gautą informaciją ir, jei reikės, atnaujins šią PCS.

Veikimo mechanizmas

Rilonaceptas yra sulietas dimerinis baltymas, kurį sudaro žmogaus I tipo interleukino 1 receptoriaus (IL-1RI) ir IL-1 receptoriaus pagalbinio baltymo (IL-1RAcP) neląstelių dalių ligandus jungiantys domenai, linijine seka susijungę su žmogaus IgG1 Fc dalimi. Rilonaceptas jungiasi su citokinu IL-1 ir blokuoja jo aktyvumą, taip pat jungiasi su IL-1 β and IL-1 α , kurie yra pagrindiniai prouždegiminiai citokinai, dalyvaujantys daugelyje uždegiminių ligų. Rilonaceptas taip pat jungiasi su endogeniniu IL-1 receptoriaus antagonistu (IL-1ra), bet jam būdingas mažesnis gluminingumas nei IL-1 β arba IL-1 α .

Farmakodinaminis poveikis

Klinikinių tyrimų metu CAPS pacientams, kurių organizme nekontroliuojamai gaminasi per didelis IL-1 β kiekis, nustatyta greita reakcija į gydymą rilonaceptu, t. y., laboratoriniai rodmenys, pvz., C reaktyviojo baltymo (CRB) ir amiloido A (SAA) kiekis serume, leukocitozė ir trombocitozė greitai sunormalėjo.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Rilonacepto veiksmingumas ir saugumas gydant CAPS, įskaitant FCAS, dar vadinamu šeiminiu šalčio urtikarijos sindromu (angl. *Familial Cold Urticaria Syndrome*, FCUS), ir *Muckle-Wells* sindromu (MWS) sergančius pacientus, buvo tiriama atliekant atsitiktinių imčių, dvigubai akla, placebo kontroliuojamą tyrimą, susidedantį iš dviejų viena po kitos sekančių dalių (A ir B), kuriose dalyvavo tie patys pacientai. Tyrimo veiksmingumo dalyje dalyvavo 47 pacientai, iš kurių 44 diagnozuotas FCAS, ir 3 pacientai, kuriems diagnozuotas MWS. Dar dvylika pacientų dalyvavo atvirojoje testinėje fazėje, kurios metu buvo renkami veiksmingumo duomenys: 8 suaugusieji, kuriems diagnozuotas FCAS, ir 4 paaugliai (13–16 metų), iš kurių 3 diagnozuotas FCAS ir 1 diagnozuotas FCAS ir MWS. Dar keturi paaugliai (12–17 metų), iš kurių visiems diagnozuotas FCAS, po to dalyvavo atvirojoje testinėje fazėje, kurios metu veiksmingumo vertinimo duomenys nebuvo renkami. Veiksmingumas pacientams, kuriems nebuvo patvirtinta NLRP3/CIAS1 geno mutacija, nenustatytas.

A dalis buvo 6 savaičių trukmės atsitiktinių imčių, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas tyrimo laikotarpis, kurio metu buvo vertinamas 160 mg rilonacepto dozės vartojimas kas savaitę po pradinės įvadinės 320 mg dozės. Iš karto po A dalies pacientai dalyvavo B dalyje, kurią sudarė 9 savaičių trukmės pacientams aklas laikotarpis, kurio metu visi pacientai kas savaitę vartojo 160 mg rilonacepto dozę, po kurio sekė 9 savaičių trukmės dvigubai aklas, randomizuotas vartojimo nutraukimo laikotarpis, kurio metu pacientai atsitiktinių imčių būdu buvo atrinkti toliau kas savaitę vartoti 160 mg rilonacepto dozę arba vartoti placebo. Po to pacientai galėjo pasirinkti dalyvauti 24 savaičių atvirojoje testinėje fazėje, kurios metu visi pacientai kas savaitę vartojo 160 mg rilonacepto dozę.

Naudodami dienyną, pacientai įvertino šiuos penkis CAPS požymius ir simptomus: sąnarių skausmą, bėrimą, karščiavimą/šalčio krėtimo pojūtį, akių paraudimą/skausmą ir nuovargį, kiekvieną iš jų įvertindami balais nuo 0 (nėra, jokio sunkumo) iki 10 (labai sunkus). Tyrimu buvo vertintas vidutinis simptomų balas pagal pokytį nuo pradinio įvertinimo duomenų iki gydymo pabaigos.

Vidutinių simptomų balų pokyčiai tyrimo randomizuotu lygiagrečių grupių laikotarpiu (A dalis) ir randomizuotu nutraukimo laikotarpiu (B dalis) pateikti 3 lentelėje. A dalyje rilonaceptu gydytiems pacientams nustatytas 84% vidutinio simptomų balo sumažėjimas, palyginti su 13% sumažėjimu placebo gydytiems pacientams ($p < 0,0001$). B dalyje vidutiniai simptomų balai daugiau padidėjo pacientams, kurie perėjo prie placebo vartojimo, nei rilonaceptą toliau vartojusiems pacientams.

Daugumai pacientų pagrindinių simptomų balų pagerėjimas pastebėtas per vieną dieną nuo gydymo rilonaceptu pradžios. Rilonacepto vartojusiems pacientams nustatytas didesnis kiekvieno iš penkių bendrų laukiamų rezultatų komponentų pagerėjimas nei placebo vartojusiems pacientams.

A dalyje vidutinis simptomų „paūmėjimo“ dienų (t. y., dienų, kai paciento dienyne nurodytas vidutinis simptomų balas buvo didesnis kaip 3) 21 dienos pradinio įvertinimo iki gydymo pradžios laikotarpiu ir gydymo laukiamų rezultatų laikotarpiu rilonacepto grupėje sumažėjo nuo 8,6 pradinio įvertinimo metu iki 0,1 laukiamų rezultatų laikotarpiu, palyginti su pokyčiu nuo 6,2 iki 5,0 placebo grupėje ($p < 0,0001$ vs. placebo).

Daug didesnei rilonacepto nei placebo grupės daliai pasireiškė bendrojo balo pagerėjimas nuo pradinio įvertinimo laikotarpio: ne mažiau kaip 30% (96% vs. 29% pacientų), ne mažiau kaip 50% (87% vs. 8%) ir ne mažiau kaip 75% (70% vs. 0%) ($p < 0,0001$).

A ir B dalyse gydytojo ir paciento bendras ligos aktyvumo įvertinimas ir pacientų jų kasdienės veiklos apribojimo dėl ligos laipsnio įvertinimas labai pagerėjo rilonacepto grupėje, palyginti su placebo grupe.

Vidutinis C reaktyviojo baltymo (CRB) kiekis rilonacepto grupėje labai sumažėjo, palyginti su pradinio įvertinimo duomenimis, tuo tarpu placebo grupėje pokyčio nebuvo. Rilonaceptas taip pat sąlygojo didelį amiloido A (SAA) koncentracijos serume sumažėjimą, palyginti su pradinio įvertinimo duomenimis, iki normalios koncentracijos.

Atviros testinės fazės metu vidutinių simptomų balų, CRB ir SAA koncentracijos serume sumažėjimas išliko iki vienerių metų.

3 lentelė. Vidutiniai simptomų balai suaugusiems (18 metų ir vyresniems)

A dalis	Placebas (n=24)	Rilonacepta s (n=23)	B dalis	Placebas (n=23)	Rilonaceptas (n=22)
Pradinio įvertinimo iki gydymo laikotarpis (nuo -3 iki 0 savaitės)	2,4	3,1	Veikliojo rilonacepto pradinio įvertinimo laikotarpis (nuo 13 iki 15 savaitės)	0,2	0,3
Laukiamų rezultatų laikotarpis (nuo 4 iki 6 savaitės)	2,1	0,5	Laukiamų rezultatų laikotarpis (nuo 22 iki 24 savaitės)	1,2	0,4
Vidutinis pokytis nuo pradinio įvertinimo iki laukiamų rezultatų	-0,3	-2,6*	Vidutinis pokytis nuo pradinio įvertinimo iki laukiamų rezultatų	0,9	0,1**
p rodmuo pokyčiui grupėje nuo pradinio įvertinimo palyginti	NR	p < 0,0001	p rodmuo pokyčiui grupėje nuo pradinio įvertinimo palyginti	p < 0,0001	NR

*p < 0,0001, rilonacepto ir placebo palyginimas

**p < 0,001, rilonacepto ir placebo palyginimas

NR = nereikšmingas

Veiksmingumo pagal amžiaus grupes ir diagnozę įvertinimas atliktas lyginant pagrindinių simptomų balus (angl. *key symptom score*, KSS) pasibaigus 24 savaičių atvirajai testinei fazei su KSS pradinio įvertinimo metu, naudojant pagal laiką nustatytus paros balų vidurkius. Suaugusiųjų, kurie buvo įtraukti į tyrimą A dalyje, rezultatai pateikti atskirai nuo suaugusiųjų, kurie buvo įtraukti į tyrimą tik atviroje testinėje fazėje; keturių paauglių, kurie buvo įtraukti į tyrimą tik atviroje testinėje fazėje, rezultatai pateikti individualiai.

4 lentelė. Pagrindinių simptomų balai pagal amžių ir diagnozę po 24 savaitių atviros testinės fazės

Grupė	Amžiaus grupė (intervalas)	Diagnozė	Vidutinis KSS pradinio įvertinimo metu	Vidutinis KSS po 24 savaitių	Sumažėjimas, palyginti su pradinio įvertinimo duomenimis
Suaugusieji, įtraukti A dalyje	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%
Suaugusieji, įtraukti atviroje testinėje fazėje	18 – <65 (18, 56)	FCAS n=8	2,3	0,2	93,0%
Paaugliai, įtraukti atviroje testinėje fazėje	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 Farmakokinetinės savybės

Apskaičiuota, kad rilonacepto biologinis pasisavinimas po injekcijos po oda sudaro maždaug 50%.

CAPS sergantiems pacientams iki 48 savaitių laikotarpį kas savaitę po oda švirkštus 160 mg dozes, vidutinė minimali pastovioji rilonacepto koncentracija buvo maždaug 24 µg/ml. Nustatyta, kad pastovioji būsena pasiekama per iki 6 savaitių laikotarpį.

5 lentelė. Rilonacepto pastoviosios būsenos farmakokinetinės savybės¹.

Parametras	Rodmuo ²
C _{max} (mg/l)	31,5
AUC (para, mg/l)	198
CL /F (l/para)	0,808
T _{1/2} galutinis (para)	7,72

¹ Remiantis populiacijos farmakokinetiniu modeliavimu

² Pateikti gauti rodmenys .

Tam tikros populiacijos

Farmakokinetikos duomenų apie vartojimą pacientams, kurių kepenų veikla sutrikusi, nėra. Kaip ir vartojant visus didelius baltymus, numatomas rilonacepto katabolizmas per proteolitus ir taikinio sąlygojamas klirensas. Todėl sutrikusi kepenų veikla rilonacepto farmakokinetikos klinikai reikšmingai veikti neturėtų.

Vienos dozės tyrimo, kuriame dalyvavo pacientai, sergantys galutinės stadijos inkstų liga (GSIL), rodo, kad rilonacepto šalinimas nesumažėjo. Todėl rilonacepto pašalinimas per inkstus laikomas ne pagrindiniu klirenso būdu. Pacientams, kurių inkstų veikla sutrikusi, dozės koreguoti nereikia.

Tyrimų, vertinančių amžiaus, lyties ar kūno svorio įtaką rilonacepto ekspozicijai, neatlikta. Remiantis negausiais klinikinių tyrimų duomenimis, vyrų ir moterų pusiausvyrinės koncentracijos buvo panašios. Amžius (26-78 metai) ir kūno svoris (50-120 kg) reikšmingos įtakos minimalioms rilonacepto koncentracijoms neturėjo. Rasės įtakos nebuvo galima įvertinti, nes CAPS klinikiniuose tyrimuose dalyvavo tik baltieji; tai atspindėjo ligos epidemiologiją.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastinių farmakologinio saugumo ir kartotinių dozių toksiškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Buvo atlikti tyrimai su gyvūnais, siekiant įvertinti toksinį poveikį reprodukcijai. Pelėms skirtas rilonacepto analogas poveikio pelių vaisingumui neturėjo. Buvo atliktas embriono ar vaisiaus vystymosi tyrimas, beždžionėms duodant rilonacepto dozes, maždaug iki 4 kartų didesnes už dozę žmogui. Gydytose grupėse nustatytas β estradiolio koncentracijos mažėjimas, šiuo duomenų reikšmė nežinoma. Prenatalinio ir postnatalinio toksinio poveikio reprodukcijai tyrime, kuriame tris kartus per savaitę pelėms buvo švirkščiamos 20, 100 ar 200 mg/kg pelėms skirto rilonacepto analogo dozės (didžiausia dozė yra maždaug 6 kartus didesnė už 160 mg palaikomąją dozę pagal kūno paviršiaus plotą), su gydymu susijusio poveikio nebuvo.

Genotoksiškumo arba ilgalaikių tyrimų su gyvūnais, įvertinančių mutageninį ar kancerogeninį rilonacepto poveikį, neatlikta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Milteliai

Glicinas
Arginino hidrochloridas
Histidinas
Histidino hidrochlorido monohidratas
Polietileno glikolis 3350
Sacharozė

Tirpiklis

Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

Buteliukas

2 metai.

Praskiestas tirpalas

Kad būtų išvengta užteršimo mikroorganizmais, preparatą reikia vartoti kiek galima greičiau, ne vėliau kaip per 3 valandas nuo paruošimo, nes preparato sudėtyje nėra konservantų. Jei preparatas nėra iš karto vartojamas, už laikymo sąlygas ir trukmę atsako vartotojas; galima laikyti ne ilgiau kaip 24 valandas 2 °C – 8 °C temperatūroje.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.

Buteliukus laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Paruošto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Pakuotė ir jos turinys

Miltelių buteliukas

20 ml 1 tipo skaidraus stiklo buteliukas su guminiu kamščiu ir lakuota nuplėšiama aliuminio plomba, kuriame yra 220 mg rilonacepto.

Tirpiklio buteliukas

LDPE buteliukai, kuriuose yra 5 ml injekcinio vandens

Kiekvienoje pakuotėje yra

4 buteliukai su milteliais injekciniam tirpalui;

4 buteliukai su tirpikliu;

8 vienkartiniai 3 ml švirkštai;

8 vienkartinės 27 dydžio, 13 mm adatos.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Ruošimo nurodymai

Prieš vartojant Rilonacept Regeneron miltelius reikia praskiesti 2,3 ml tirpiklio (injekcinio vandens), laikantis aseptikos reikalavimų.

2,3 ml tirpiklio reikia įtraukti iš tirpiklio buteliuko, prijungto tiesiai prie 3 ml švirkšto, tada sušvirkšti į ruošimui skirtą miltelių buteliuką, naudojant 27 dydžio, 13 mm adatą (kad paruošto tirpalo tūris būtų 2,75 ml). Po to skiedimui tirpikliu naudotą adatą ir švirkštą reikia pašalinti; injekcijoms po oda jų naudoti negalima. Supylus tirpiklį, buteliuko turinį reikia sumaišyti maždaug vieną minutę pakratant buteliuką ir vieną minutę palaukiant, kol nusistovės. Gauta 80 mg/ml tirpalo užteks iki 2 ml tūrio dozei įtraukti vartoti po oda.

Paruoštas tirpalas yra tirštas, skaidrus ir bespalvis arba gelsvas. Prieš švirkščiant reikia atidžiai apžiūrėti, ar nepakito paruošto tirpalo spalva ir jame nėra dalelių. Jei pakito tirpalo spalva arba jame yra dalelių, preparato vartoti negalima.

Vartojimo nurodymai

Laikantis aseptikos reikalavimų, naudojant naują 27 dydžio, 13 mm adatą, prijungtą prie naujo injekcijai po oda skirto 3 ml švirkšto, reikia įtraukti rekomenduojamo tūrio, iki 2 ml (160 mg), tirpalo dozę.

Švirkštimo po oda vietas, pvz., pilvo, šlaunų ar žasto srityje, reikia keisti. Negalima švirkšti į tas vietas, kuriose oda yra pažeista kraujosruvų, paraudusi, jautri ar sukietėjusi.

Pirmąsias paciento ar slaugytojo atliekamas Rilonacept Regeneron injekcijas turi prižiūrėti apmokytas sveikatos priežiūros specialistas. Toliau pacientai švirkščiasi patys, jiems reikia pateikti atitinkamus tinkamos švirkštimo technikos nurodymus ir užtikrinti, kad pacientai mokėtų ją taikyti.

Tvarkymas

Kiekvieną buteliuką reikia naudoti tik vieną kartą. Įtraukus tirpalą, buteliuką reikia pašalinti.

Pacientams arba jų slaugytojams reikia nurodyti, kaip tinkamai šalinti buteliukus, adatas ir švirkštus.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

Regeneron UK Limited
40 Bank Street
E14 5DS London
Jungtinė Karalystė

8. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/09/582/001

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

Rinkodaros teisė pirmą kartą suteikta 2009 m. spalio 23 d.
Rinkodaros teisė paskutinį kartą atnaujinta

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Naujausią išsamią informaciją apie šį preparatą galite rasti Europos vaistų agentūros interneto svetainėje <http://www.ema.europa.eu>.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (MŪJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų)
GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I)
UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI RINKODAROS
TEISĖS TURĖTOJUI

**A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų)
GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ
IŠLEIDIMĄ**

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas ir adresas

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

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

• **Oficialus serijų išleidimas**

Pagal direktyvos 2001/83/EB 114 straipsnio reikalavimus oficialiai serijas išleis valstybinė arba tam skirta laboratorija.

**C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI RINKODAROS TEISĖS
TURĖTOJUI**

Rinkodaros teisės turėtojas (RTT) privalo užtikrinti, kad prieš vaisto pateikimą į rinką visiems gydytojams, kurie, kaip numatoma, skirs ir (arba) naudos Rilonacept Regeneron, būtų pateiktas informacijos gydytojui rinkinys, kurį sudaro:

- Preparato charakteristikų santrauka,
- Informacija gydytojui,
- Įspėjamoji paciento kortelė

Gydytojo informacinę medžiagą turi sudaryti šie pagrindiniai elementai:

- sunkių infekcijų, įskaitant oportunistines bakterines, virusines ir grybelines infekcijas, rizika Rilonacept Regeneron gydomiems pacientams;
- ūminių su injekcija susijusių reakcijų rizika;
- būtinybė informuoti pacientus apie tinkamą švirkštimosi metodą, kai pacientas nori ir sugeba tai daryti, taip pat rekomendacijos sveikatos priežiūros specialistams, kaip pranešti apie vartojimo klaidas;
- nustatyta arba potenciali imunogeninio poveikio, galinčio sukelti imuninės kilmės simptomus, rizika;
- būtinybė sveikatos priežiūros specialistams atlikti kasmetinį klinikinį pacientų įvertinimą, nustatant potencialią padidėjusią piktybinių ligų susidarymo riziką;
- būtinybė įvertinti neutrofilų skaičių prieš pradedant gydymą, po 1–2 mėnesių ir paskui periodiškai, kol vartojamas Rilonacept Regeneron, nes neutropenija sergančių pacientų pradėti gydyti Rilonacept Regeneron negalima;

- būtinybė stebėti pacientų lipidų profilių pokyčius;
- Rilonacept Regeneron saugumas nėščioms ir krūtimi maitinančioms moterims nežinomas, todėl gydytojai turi aptarti šią riziką su pacientėmis, jeigu jos pastoja arba planuoja pastoti;
- tinkama paciento priežiūra sąveikos su vakcinomis požiūriu;
- galimybė įtraukti pacientus į registro tyrimą, siekiant palengvinti ilgalaikių veiksmingumo ir saugumo duomenų rinkimą;
- įspėjamosios paciento kortelės vaidmuo ir naudojimas.

Farmakologinio budrumo sistema

Rinkodaros teisės turėtojas turi užtikrinti rinkodaros teisės bylos 1.8.1 modulyje aprašytos farmakologinio budrumo sistemos buvimą ir funkcionavimą, prieš šį vaistinių preparatą pateikdamas į rinką ir jam esant rinkoje.

Rizikos valdymo planas

Rinkodaros teisės turėtojas įsipareigoja ir vykdyti farmakologinio budrumo veiklą, išsamiai aprašytą farmakologinio budrumo plane pateiktame rinkodaros teisės bylos 1.8.2 modulio rizikos valdymo plane ir Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komiteto (CHMP) suderintuose jo atnaujinimuose.

Vadovaujantis Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komiteto Rekomendacijomis dėl žmonėms skirtų vaistinių preparatų Rizikos valdymo sistemų, atnaujintas Rizikos valdymo planas turi būti pateikiamas tuo pat metu kaip ir kitas periodiškai atnaujinamas saugumo protokolas (angl. *Periodic Safety Update Report, PSUR*).

Atnaujintas Rizikos valdymo planas turi būti pateikiamas:

- kai gaunama nauja informacija, galinti turėti įtakos esamai Saugos specifikacijai, Farmakologinio budrumo planui ar rizikos mažinimo veiklai;
- per 60 dienų nuo svarbaus (farmakologinio budrumo arba rizikos mažinimo) uždavinio įvykdymo;
- pareikalavus Europos vaistų agentūrai.

PSUR

Šio vaistinio preparato PSUR ciklas turi atitikti pusmetinį ciklą, kol CHMP nenustatys kitaip.

- **SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

Nereikia.

- **ĮPAREIGOJIMAS VYKDYTI POREGISTRACINES UŽDUOTIS**

Rinkodaros teisės turėtojas nustatytais terminais turi įvykdyti šias užduotis.

Aprašymas	Terminas
RTT turi pateikti atnaujintą rizikos valdymo planą (RVP), kuriame atitinkamai aprašyta papildoma farmakologinio budrumo veikla, susijusi su toksinio poveikio krabaėdžių makakų embriono ir vaisiaus vystymosi tyrimu, siekiant toliau ištirti galimą vaisiaus defektų riziką.	Per mėnesį po pranešimo apie Komisijos sprendimo gavimą

- **SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINES UŽDUOTIS RINKODAROS TEISĖS IŠIMTINĖMIS SĄLYGOMIS ATVEJU**

Suteikus rinkodaros teisę išimtinėmis sąlygomis ir remiantis Reglamento (EB) Nr. 726/2004 14 str. 8 d., rinkodaros teisės turėtojas nustatytais terminais turi įvykdyti šias užduotis:

Aprašymas	Terminas
RTT turi reguliariai pateikti vartojimo suaugusiesiems ir vaikams saugumo ir veiksmingumo duomenis iš Globalaus registro. Tai, kad klinikiniuose tyrimuose dalyvavo nedaug vaikų ir nėra duomenų apie ilgalaikio IL-1β slopinimo poveikį, yra problema, atsižvelgiant į tai, kad būklė yra reta. Toliau nuolat turi būti renkami duomenys iš registro apie vartojimo saugumą ir veiksmingumą vaikams, ypač apie infekcijos riziką ir galimą imuninių reakcijų, pvz., reakcijos į vakcinavimą, pokyčius ir augimą. RTT taip pat turi įvertinti atvejus, kai sumažėja veiksmingumas, ir nustatyti, ar tai susiję su farmakokinetikos arba farmakodinamikos pokyčiais laikui bėgant ar antikūnų susidarymu. Su periodiškai atnaujinamu saugumo protokolu RTT turi pateikti atnaujintą informaciją apie pacientus, įtrauktus į tyrimą, ir bet kokius tarpinius tyrimo rezultatus. Pacientus reikia įtraukti į Registrą, kol bus įvykdytos šios sąlygos: 5 metų įtraukimo laikotarpis ir 200 įtrauktų pacientų.	Kartu su <i>PSUR</i>
Reikalingi tolesni farmakokinetikos pusiausvyrinės būsenos ekspozicijos duomenys (AUC, C_{max}, C_{min} pusiausvyrinės būsenos laikotarpiu), ypač vaikams. RTT įpareigotas atlikti vaikų farmakokinetikos tyrimą.	2012 m. rugsėjo 30 d.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

Vaistinis preparatas neberegistruotas

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Riloncept Regeneron 80 mg/ml milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui
rilonaceptas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename miltelių buteliuke yra 220 mg rilonacepto. Paruošus, kiekviename tirpalo ml yra 80 mg rilonacepto.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra glicino, arginino hidrochlorido, histidino, histidino hidrochlorido monohidrato, polietileno glikolio 3350, sacharozės ir injekcinio vandens.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui.

Pakuotėje yra:

4 miltelių buteliukai, kuriuose yra po 220 mg rilonacepto;
4 buteliukai, kuriuose yra po 5 ml tirpiklio;
8 vienkartiniai 3 ml švirkštai;
8 vienkartinės 27 dydžio, 13 mm adatos.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti po oda.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŲS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.

Buteliukus laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Regeneron UK Limited
40 Bank Street
E14 5DS London
Jungtinė Karalystė

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/09/582/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas paaiškinimas nenurodyti informacijos Brailio raštu.

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

MILTELIŲ BUTELIUKO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Riloncept Regeneron 80 mg/ml milteliai injekciniam tirpalui
rilonaceptas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename buteliuke yra 220 mg rilonacepto. Paruošus, kiekviename tirpalo ml yra 80 mg rilonacepto.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra glicino, arginino hidrochlorido, histidino, histidino hidrochlorido monohidrato, polietileno glikolio 3350, sacharozės

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai injekciniam tirpalui.
220 mg rilonacepto

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti po oda.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŲS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.
Buteliuką laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Regeneron UK Limited
40 Bank Street
E14 5DS London
Jungtinė Karalystė

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/09/582/001

13. SERIJOS NUMERIS

Partija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas paaiškinimas nenurodyti informacijos Brailio raštu.

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

TIRPIKLIO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Rilonacept Regeneron tirpiklis

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

5 ml

6. KITA

Injekcinis vanduo.

Vaistinis preparats neberegistruotas

B. PAKUOTĒS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Rilonacept Regeneron 80 mg/ml milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui rilonaceptas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Rilonacept Regeneron ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Rilonacept Regeneron
3. Kaip vartoti Rilonacept Regeneron
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Rilonacept Regeneron
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Rilonacept Regeneron ir kam jis vartojamas

Rilonacept Regeneron skirtas suaugusiems ir 12 metų ar vyresniems paaugliams, kuriems yra sunkių šeiminių šalčio autoimuninio uždegimo sindromo (angl. *Familial Cold Autoinflammatory Syndrome*, FCAS) ir *Muckle-Wells* sindromo (MWS) simptomų, gydyti.

Rilonacept Regeneron priklauso vaistinių preparatų, vadinamų interleukino inhibitoriais, grupei. Rilonacept Regeneron blokuoja medžiagų, įskaitant interleukiną-1 beta (IL-1 beta), aktyvumą. CAPS sergančių pacientų organizme gaminasi per didelis IL-1 beta kiekis. Tai gali sukelti tokius simptomus kaip karščiavimas, galvos skausmas, nuovargis, odos išbėrimas arba sąnarių ir raumenų skausmas. Rilonacept Regeneron, blokuodamas IL-1 beta aktyvumą, palengvina šiuos simptomus.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl Rilonacept Regeneron veikimo arba kodėl šis vaistas Jums skirtas, kreipkitės į gydytoją.

2. Kas žinotina prieš vartojant Rilonacept Regeneron

Rilonacept Regeneron vartoti negalima:

- jeigu yra alergija rilonaceptui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu yra aktyvi, sunki infekcija.

Išpėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Rilonacept Regeneron.

Pasakykite gydytojui, jeigu Jums yra toliau nurodytos būklės:

- infekcija;
- tuberkuliozė arba turėjote glaudų kontaktą su sergančiuoju tuberkulioze;

- anksčiau buvusios infekcijos, kurios kartojasi;
- numatyta skirti kokias nors vakcinas.

Vaikams ir paaugliams

Riloncept Regeneron nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 12 metų vaikams.

Kiti vaistai ir Riloncept Regeneron

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Ypač svarbu pasakyti savo gydytojui, jeigu vartojate bet kokius toliau nurodytus vaistus:

- kitus vaistus, kurie blokuoja interleukiną 1, pavyzdžiui, anakinrą arba kanakinumabą;
- vaistus, vadinamus naviko nekrozės faktoriaus inhibitoriais (pavyzdžiui, etanerceptą, adalimumabą arba infliksimabą), kurie dažniausiai vartojami autoimuninei reumatinei ligai gydyti;
- kiti vaistai lėtiniais sutrikimams gydyti, nes Riloncept Regeneron gali veikti kai kurių vaistų, pvz., varfarino (vaisto nuo kraujo krešėjimo), apdorojimą kepenyse. Jūsų gydytojui gali reikėti atlikti tam tikrus tyrimus ir koreguoti tokių vaistų dozę.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Riloncept Regeneron vartojimas nebuvo tirtas nėščioms moterims ir jo negalima vartoti nėštumo metu, nebent tai yra būtina. Vartojimo laikotarpiu ir bent 6 savaites po paskutinės Riloncept Regeneron dozės vartojimo neturėtumėte pastoti ir privalote naudoti kontraceptines priemones. Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia, arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Riloncept Regeneron vartojimo krūtimi maitinančioms moterims saugumas nežinomas. Jeigu žindote, prieš vartodama Riloncept Regeneron pasitarkite su gydytoju.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Kai kurie su CAPS arba su Riloncept Regeneron vartojimu susiję simptomai, pvz., sukimosi pojūtis (vadinamas svaiguliu), gali veikti gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus. Jeigu juntate svaigulį, nevairuokite ar nevaldykite jokių prietaisų ar mechanizmų tol, kol vėl nesijusite normaliai.

Prieš vartojant bet kokią vaistą, būtina pasitarti su gydytoju, slaugu arba vaistininku.

3. Kaip vartoti Riloncept Regeneron

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Riloncept Regeneron skirtas vartoti po oda. Tai reiškia, kad vaistas švirkščiamas trumpa adata į riebalinius audinius, esančius po pat oda.

Kiek Riloncept Regeneron vartoti

Suaugusieji (įskaitant senyvus žmones)

- Pradinė dozė yra dvi injekcijos po 2 mililitrus (ml) tirpalo, švirkščiant tą pačią dieną į 2 skirtingas kūno sritis.
- Po to rekomenduojamoji dozė yra viena 2 ml injekcija, švirkščijama kartą per savaitę.

Paaugliai (12–17 metų amžiaus)

Dozė priklausys nuo paciento kūno svorio ir bus skirtinga kiekvienam pacientui. Jūsų gydytojas pasakys, kiek vaisto švirkšti.

- Pradinė dozė yra 4,4 miligramai kilogramui kūno svorio, iki 320 miligramų (mg), sušvirkščijama per vieną arba du kartus.
- Po to rekomenduojamoji dozė yra 2,2 miligramai kilogramui svorio, iki 160 mg, švirkščijama kartą per savaitę, tą pačią savaitės dieną.

Abiem atvejais gydytojas apskaičiuos atitinkamą reikiamą švirkšti turį. Vaikui augant, Rilonacept Regeneron dozę gali reikėti koreguoti. Prieš koreguodami dozę pasitarkite su gydytoju.

Kaip švirkšti Rilonacept Regeneron

Rilonacept Regeneron švirkščijamas po oda (subkutaninis vartojimas). Pirmą kartą Rilonacept Regeneron reikia švirkšti prižiūrint apmokytam sveikatos priežiūros specialistui. Jūs arba Jūsų globėjas būsite atitinkamai apmokyti, kaip sumaišyti miltelius (ištirpinti, kad gautųsi tirpalas), paruošti dozę ir sušvirkšti tirpalą.

Perskaitykite šio lapelio gale esantį skyrelį RILONACEPT REGENERON MILTELIŲ INJEKCIINIAM TIRPALUI VARTOJIMO INSTRUKCIJOS. Jeigu turite klausimų, kreipkitės į savo gydytoją, slaugą arba vaistininką.

Pavartojus per didelę Rilonacept Regeneron dozę

Jeigu netyčia išvirkšite daugiau Rilonacept Regeneron nei rekomenduojama dozė, turite iš karto kreiptis į savo gydytoją.

Pamiršus pavartoti Rilonacept Regeneron

Pamiršę pavartoti Rilonacept Regeneron dozę ir prisiminę per kelias dienas, švirkškite ją iš karto, kai tik prisiminsite. Kitą dozę reikia švirkšti kitu numatytu laiku. Negalima švirkšti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę. Nešvirkškite Rilonacept Regeneron dažniau nei kartą per savaitę.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Jeigu vartojant Rilonacept Regeneron pasireiškė toliau nurodytas sunkus šalutinis poveikis, iš karto kreipkitės į gydytoją:

- **Sunkios infekcijos.** Iš karto pasakykite savo gydytojui, jeigu vartojant Rilonacept Regeneron pasireiškė šių infekcijos simptomų:
 - ilgiau kaip 3 paras trunkantis karščiavimas arba bet kokie kiti simptomai, kurie gali būti susiję su infekcija, pvz., ilgalaikis kosulys, ilgalaikis galvos skausmas ar lokalizuotas paraudimas, šilumos pojūtis ar odos patinimas.

Jei pasireiškė sunki infekcija, Rilonacept Regeneron vartojimą reikia nutraukti.

- **Alerginės reakcijos.** Jeigu vartojant Rilonacept Regeneron pasireiškė alerginės reakcijos (padidėjusio jautrumo) požymių (pvz., krūtinės veržimas, švokštimas, pasunkėjęs kvėpavimas, stiprus galvos svaigulys arba sukimasis, lūpų patinimas arba bėrimas injekcijos metu ar po jos), iš karto nustokite vartoti Rilonacept Regeneron ir pasakykite savo gydytojui.

Labai dažnas šalutinis poveikis (pasireiškia 1 iš 10 vartojančiųjų arba dažniau)

- Reakcijos injekcijos vietoje (pvz., paraudimas, patinimas, niežėjimas ir kraujosruvos injekcijos vietoje).
- Viršutinių kvėpavimo takų infekcija.
- Pienosinių ančių infekcija.
- Galvos skausmas.

Dažnas šalutinis poveikis (pasireiškia 1–10 iš 100 vartojančiųjų)

- Virusinė infekcija.

- Bronchitas.
- Odos, akių ar ausų infekcija.
- Nuovargis.
- Padidėjęs kraujospūdis.
- Pneumonija.
- Skrandžio/žarnyno infekcija.
- Svaigulys.
- Paraudimas.
- Alerginė reakcija.
- Nerimas.
- Negalėjimas miegoti (nemiga).

Nedažnas šalutinis poveikis (pasireiškia 1–10 iš 1000 vartojančiųjų)

- Meningitas.
- Akies uždegimas (iritas).

Taip pat gali pakisti cholesterolio kiekis kraujyje arba ląstelių kiekis kraujyje. Jūsų gydytojas tai stebės.

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

5. Kaip laikyti Rilonacept Regeneron

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir buteliuko etiketės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.

Buteliukus laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Paruošus Rilonacept Regeneron tirpalą, geriausia jį vartoti iš karto, nes jo sudėtyje nėra konservantų. Jei reikia, tirpalą galima laikyti kambario temperatūroje, tačiau jį reikia suvartoti per 3 valandas nuo sumaišymo.

Tirpalas yra klampus, skaidrus ir bespalvis arba gelsvas. Prieš švirkščiant reikia atidžiai apžiūrėti, ar nepakito tirpalo spalva ir jame nėra dalelių. Jei pakito tirpalų spalva arba jame yra dalelių, preparato vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Rilonacept Regeneron sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra rilonaceptas. Kiekviename miltelių buteliuke yra 220 mg rilonacepto. Paruošus, kiekviename tirpalo ml yra 80 mg rilonacepto.

- Pagalbinės miltelių medžiagos yra glicinas, arginino hidrochloridas, histidinas, histidino hidrochlorido monohidratas, polietileno glikolis 3350 ir sacharozė. Tirpiklis yra injekcinis vanduo.

Rilonacept Regeneron išvaizda ir kiekis pakuotėje

Rilonacept Regeneron tiekiamas kaip milteliai injekciniam tirpalui stikliniame buteliuke. Milteliai yra balti arba balkšvi.

Tirpiklis pateikiamas 5 ml permatomame plastikiniame buteliuke, kuriame yra 5 ml injekcinio vandens. Tirpiklis yra bespalvis skystis.

Kiekvienoje pakuotėje yra

4 buteliukai su milteliais injekciniam tirpalui;
4 buteliukai su tirpikliu;
8 vienkartiniai 3 ml švirkštai;
8 vienkartinės 27 dydžio, 13 mm adatos.

Rinkodaros teisės turėtojas

Regeneron UK Limited
40 Bank Street
E14 5DS London
Jungtinė Karalystė

Gamintojas

Brecon Pharmaceuticals Ltd
Wye Valley Business Park
Hay-on-Wye
HR3 5PG Hereford
Jungtinė Karalystė

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Šio vaistinio preparato rinkodaros teisė yra sąlyginė. Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistinį preparatą.

Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistinį preparatą ir prireikus atnaujins šį lapelį.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

Šis lapelis pateikiamas Europos vaistų agentūros tinklalapyje visomis ES/EEE kalbomis.

RILONACEPT REGENERON MILTELIŲ INJEKCIAM TIRPALUI VARTOJIMO INSTRUKCIJOS

Taip pat žr. **3 skyrių „Kaip švirkšti Rilonacept Regeneron“**.

Prieš pradėdami perskaitykite visas šias instrukcijas.

Reikalingos priemonės:

Kiekvienoje Rilonacept Regeneron dozės pakuotėje yra šios priemonės:

- 8 sterilūs 3 ml vienkartiniai švirkštai;
- 8 sterilios vienkartinės adatos (27 dydžio, ½ col.);
- 4 Rilonacept Regeneron miltelių buteliukai;
- 4 sterilaus vandens (tirpiklio) buteliukai.

Taip pat vaistinėje turėsite įsigyti šių priemonių, kurios nėra įdėtos į Rilonacept Regeneron dozės pakuotę:

- spirito servetėlių;
- marlinių tamponų;
- nepraduriamą talpyklę panaudotoms adatoms, švirkštams ir buteliukams išmesti.

Šių priemonės teiraukitės savo vaistininko.

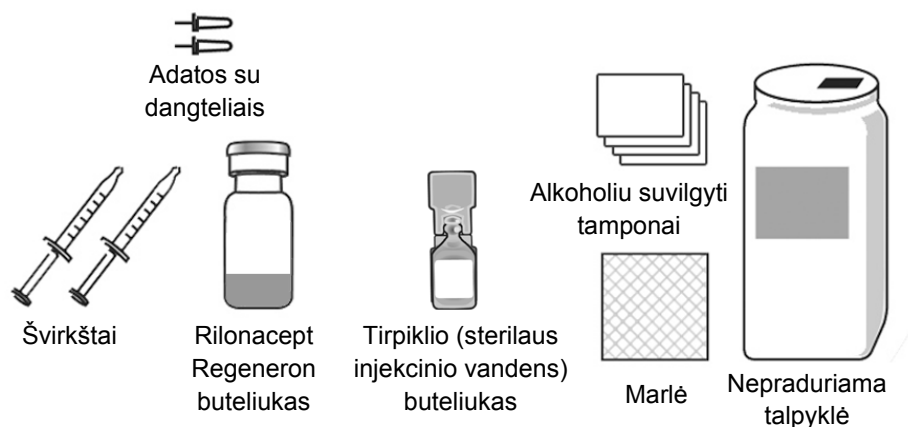
Bendros rekomendacijos Rilonacept Regeneron injekcijai

- Ant Rilonacept Regeneron dėžutės ir buteliuko patikrinkite tinkamumo laiką (mėnesį ir metus). Jis nurodytas ant buteliuko etiketės ir dėžutės po „Tinka iki“. Nevartokite Rilonacept Regeneron pasibaigus jo tinkamumo laikui. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Rankomis nelieskite adatų ir guminio Rilonacept Regeneron buteliuko kamštelio. Jeigu rankomis paliesite guminį kamštelį, nuvalykite jį nauja spirito servetėle.
- Jeigu paliesite adatą arba adatą palies bet koki paviršių, visą švirkštą išmeskite į nepraduriamą talpyklę ir naudokite naują švirkštą.
- Pakartotinai nenaudokite adatų ir švirkštų.
- Kad apsaugotumėte save ir kitus nuo galimo adatos dūrio, labai svarbu iš karto panaudojus visus švirkštus su pritvirtintomis adatomis išmesti į nepraduriamą talpyklę. **Nemėginkite gaubtelio uždėti ant panaudotos adatos.**

1 VEIKSMAS. Švirkšti reikalingų priemonių paruošimas

1. Gerai nusiplaukite rankas.
2. Ant švaraus lygaus paviršiaus pasidėkite toliau išvardytas priemones (žr. 1 pav.):
 - 2 sterilius, 3 ml vienkartinius švirkštus:
 - vienas naudojamas įpilti sterilų vandenį (tirpiklį) į Rilonacept Regeneron miltelius;
 - vienas naudojamas švirkšti.
 - 2 sterilias vienkartinės adatas (27 dydžio, 13 mm):
 - viena naudojama steriliam vandeniui (tirpikliui) įpilti į Rilonacept Regeneron miltelius;
 - viena naudojama švirkšti.
 - 1 buteliuką su Rilonacept Regeneron milteliais
 - 1 sterilaus vandens (tirpiklio) buteliuką

- 3 alkoholiu suvilgyti tamponus
- 1 marlinį tamponą
- nepraduriamą talpyklę naudotoms adatoms, švirkštams ir buteliukams šalinti



1 pav.

2 VEIKSMAS. Rilonacept Regeneron miltelių buteliuko ruošimas

1. Nuimkite nuo Rilonacept Regeneron buteliuko plastikinį dangtelį.
2. Nuvalykite Rilonacept Regeneron buteliuko viršų nauju, niekada nenaudotu, alkoholiu suvilgytu tamponu, valydami aplink viršų viena kryptimi.
3. Atidėkite buteliuką.

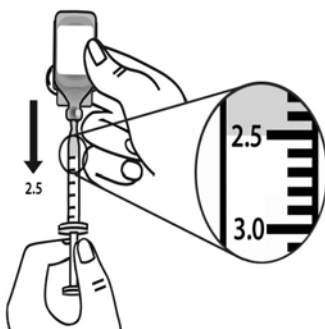
3 VEIKSMAS. Švirkšto pripildymas steriliu injekciniu vandeniu (tirpikliu)

1. Nuplėškite buteliuko su injekciniu vandeniu (tirpikliu) viršuje esančią plastikinę auselę.
2. Atidarykite pakuotę, kurioje yra 27 dydžio adata, atskirdami auselės. Padėkite dangteliu uždengtą adatą ant švirkšto viršaus. Atidarykite pakuotę, kurioje yra švirkštas, atskirdami auselės.
3. Prijunkite atvira sterilaus vandens buteliuko viršų prie švirkšto viršaus, užsukdami švirkštą ant sterilaus vandens (tirpiklio) buteliuko (žr. 2 pav.).



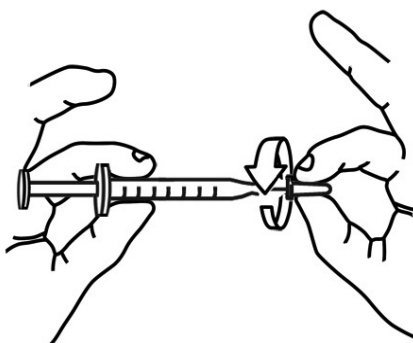
2 pav.

4. Vienoje rankoje laikykite buteliuką su steriliu vandeniu (tirpikliu), kitoje – švirkštą. Atsargiai apverskite buteliuką aukštyn dugnu. Laikydami švirkštą akių lygyje, iš lėto traukite švirkšto stūmoklį atgal, iki švirkšto 2,5 ml linijos, kad sterilus vanduo (tirpiklis) iš buteliuko tekėtų į švirkštą (žr. 3 pav.).



3 pav.

5. Nuimkite buteliuką nuo švirkšto. Viena ranka laikydami švirkšto cilindą, kita ranka užsukite 27 dydžio adatą ant švirkšto galo, kol užsifikuos (žr. 4 pav.).



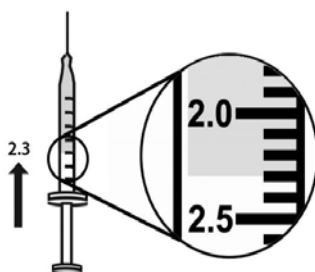
4 pav.

6. Pasukite švirkštą taip, kad adata būtų nukreipta tiesiai į viršų. Nutraukite adatos dangtelį. Traukdami nesukite adatos arba dangtelio. Švelniai patuksenkite švirkštą, kol oro burbuliukai pakils į švirkšto viršų (žr. 5 pav.).



5 pav.

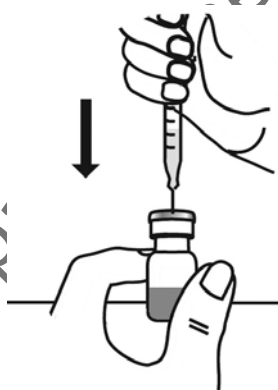
7. Švirkštą ir adatą nukreipkite į viršų. Sterilus vanduo turi būti ties 2,3 ml linija (žr. 6 pav.). Jeigu švirkšte yra daugiau sterilaus vandens, pastumkite švirkšto stūmoklį, kad išstumtumėte sterilaus vandens perteklių, iki švirkšto 2,3 ml linijos.



6 pav.

4 VEIKSMAS. Riloncept Regeneron miltelių su steriliu injekciniu vandeniu (tirpikliu) tirpinimas

1. Viena ranka laikykite Riloncept Regeneron miltelių buteliuką ant tvirto paviršiaus.
2. Kita ranka paimkite švirkštą su steriliu vandeniu (tirpikliu) ir iš lėto veskite adatą tiesiai žemyn per Riloncept Regeneron miltelių buteliuko guminio kamščio centrą. Stumkite švirkšto stūmoklį iki galo žemyn, kad sterilus vanduo (tirpiklis) iš švirkšto tekėtų į buteliuką (žr. 7 pav.).

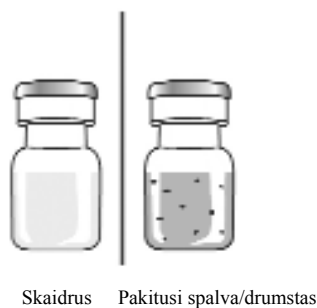


7 pav.

3. Ištraukite švirkštą su adata iš kamščio; išmeskite švirkštą su pritvirtinta adata ir sterilaus vandens (tirpiklio) buteliuką į nepraduriamą talpyklę. Nemėginkite pakartotinai uždengti adatos dangteliu.
4. Laikydami buteliuką su miltelių ir sterilaus vandens (tirpiklio) mišiniu pakreiptą (ne tiesiai), uždėję nykštį ir vieną pirštą ant buteliuko viršaus ir apačios, maždaug 1 minutę greitai pakratykite buteliuką pirmyn ir atgal (į šonus).
5. Vėl padėkite buteliuką ant stalo ir maždaug 1 minutę palaukite, kol nusistovės.
6. Patikrinkite, ar buteliuke nėra dalelių ar neištirpusių miltelių gumulėlių.
7. Jei milteliai nevisiškai ištirpo, dar 30 sekundžių greitai pakratykite buteliuką pirmyn ir atgal. Maždaug 1 minutę palaukite, kol buteliuko turinys nusistovės.

8. Kartokite 7 veiksmą, kol milteliai visiškai ištirps ir tirpalas bus skaidrus.
9. Ištirpintas Rilonacept Regeneron tirpalas turi būti tirštas, skaidrus, bespalvis arba gelsvas skystis. Jeigu pakito tirpalo spalva arba tirpalas yra drumstas arba su mažomis dalelėmis, tirpalo vartoti negalima (žr. 8 pav.).

PASTABA. Apie pakitusią ištirpinto Rilonacept Regeneron spalvą arba jame esančias daleles reikia pranešti vaistinei.

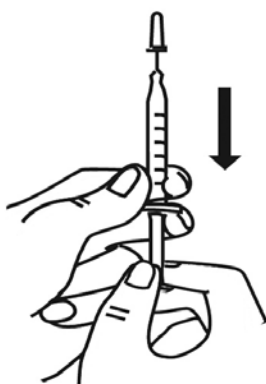


8 pav.

10. Geriausia pereiti prie kito veiksmo ir švirkšti vaistą iš karto ištirpinus Rilonacept Regeneron miltelius steriliame vandenyje (tirpiklyje). Jei reikia, preparatą galima laikyti kambario temperatūroje (20 °C – 25 °C) ne ilgiau kaip 3 valandas. Saugokite Rilonacept Regeneron nuo šviesos.

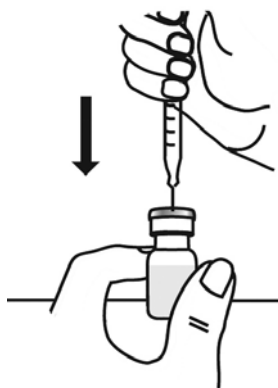
5 VEIKSMAS. Pasiruošimas švirkštimui

1. Laikydami buteliuką su tirpalu ant tvirto paviršiaus, nuvalykite buteliuko viršų nauju alkoholiu suvilgytu tamponu.
2. Atidarykite pakuotę su nauja sterilia, vienkartinė adata. Atidarykite pakuotę su nauju vienkartinio švirkštu. Tvirtai uždekite adatą ant švirkšto, nenuimdami adatos dangtelio.
3. Laikykite švirkštą tiesiai akių lygyje. Su uždėtu adatos dangteliu atitraukite švirkšto stūmoklį atgal, iki žymės, atitinkančios tirpalo tūrį, kurį Jums gydytojas skyrė švirkšti, papildydami švirkštą oro (žr. 9 pav.).



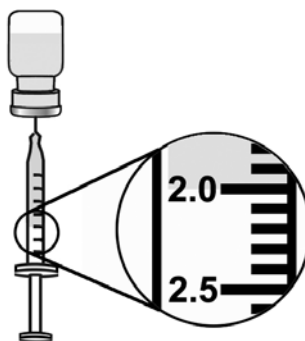
9 pav.

4. Atsargiai, kad nepaliestumėte adatos, nuimkite adatos dangtelį. Laikydami buteliuką ant lygaus paviršiaus, per kamštį iš lėto veskite adatą tiesiai žemyn. Stumkite stūmoklį žemyn ir visą orą išleiskite į buteliuką (žr. 10 pav.).



10 pav.

5. Vienoje rankoje laikydami buteliuką, kitoje – švirkštą, atsargiai apverskite buteliuką aukštyn dugnu, kad adata būtų nukreipta tiesiai į viršų. Laikykite buteliuką akių lygyje.
6. Laikydami adatos galiuką skystyje, iš lėto traukite stūmoklį atgal iki švirkšto žymos, atitinkančios gydytojo skirtą vaisto kiekį (žr. 11 pav.).



11 pav.

7. Patuksenkite švirkštą, kol oro burbuliukai pakils į švirkšto viršų. Tada lėtai ir švelniai stumkite stūmoklį, kad visas oras būtų pašalintas pro adatą.
8. Įsitikinkite, kad švirkšte yra gydytojo Jums skirtas vaisto kiekis.
9. Išmeskite buteliuką į nepraduriamą talpyklę, net jei buteliuke yra vaisto likučių. Nenaudokite Rilonacept Regeneron buteliukų daugiau kaip vieną kartą.
10. Laikykite švirkštą su adata rankoje, pasiruošę švirkšti. Nelieskite adatos rankomis ir saugokite, kad ji nesiliestų su jokiais paviršiais. Pradėkite švirkštimo procedūrą, aprašytą toliau, 6 veiksmu.

6 VEIKSMAS. Švirkštimas

1. Rilonacept Regeneron švirkščiamas į audinius, esančius iš karto po odos sluoksniais. Preparato neturi patekti į raumenis, venas ar arterijas.

Kur švirkšti

Kiekvieną kartą švirkškite į kitą vietą, kad Jūsų oda išliktų sveika.

Švirkštimo vietų keitimas padeda išvengti dirginimo ir leidžia geriau absorbuoti vaistą. Jeigu kiltų klausimų dėl švirkštimo vietų keitimo, kreipkitės į gydytoją.

- Nešvirkškite į jautrią, paraudusią ar sukietėjusią odos vietą. Jei oda yra jautri ar juntate sukietėjimą, pasirinkite švirkštimui kitą vietą, kol jautrumas ar „sukietėjimas“ praeis.
- Pasakykite apie odos reakcijas, įskaitant odos paraudimą patinimą ar sukietėjimą, gydytojui.
- Rilonacept Regeneron galite švirkšti į kairiąją ir dešiniąją pilvo sritį bei kairiąją ir dešiniąją šlaunis. Jei Jums švirkščia kitas asmuo, taip pat galima švirkšti į žastą (žr. 12 pav.).

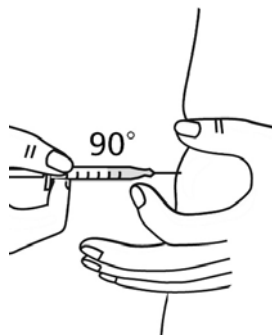
(Negalima švirkšti 5 cm aplink bambą esančioje srityje.)



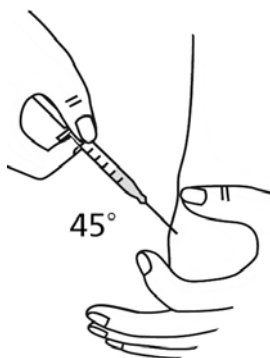
12 pav.

2. Pasirinkite švirkštimo vietą. Nauju alkoholiu suvilgytu tamponu apvaliais judesiais nuvalykite pasirinktą sritį. Pradėkite nuo tos švirkštimo vietos centro ir valykite išorės link. Palaukite, kol alkoholis visiškai nudžius. Nelieskite šios srities prieš švirkštimą.
3. Vienoje rankoje laikykite švirkštą taip, kaip laikytumėte pieštuką.
4. Kita ranka švelniai suimkite odą aplink nuvalytą švirkštimo vietą.

5. Greitu judesiu (tarsi mesdami strėlę) tiesiai (90° kampu) įveskite adatą į odą (žr. 13a pav.). Vėsdami adatą į odą, nestumkite stūmoklio. Vedant adatą mažiems vaikams arba pacientams su mažu poodiniu riebaliniu sluoksniu, gali reikėti laikyti adatą 45° kampu (žr. 13 b pav.).



13a pav. (suaugusieji)



13b pav. (maži vaikai, liesi pacientai)

6. Įvedę visą adatą į odą, suimta odą paleiskite.
7. Laisvąją ranką laikykite švirkštą ties jo pagrindu. Po truputį traukite stūmoklį atgal. Jei į švirkštą pateko kraujo, adata pasiekė kraujagyslę. Ištraukite adatą, švirkštą su adata išmeskite. Pradėkite iš naujo nuo „1 VEIKSMAS. Švirkštimui reikalingų priemonių paruošimas“, naudodami naujas priemones.
8. Jei kraujo į švirkštą nepateko, iš lėto, lygiai stumdami stūmoklį iki galo žemyn, sušvirkškite visus vaistus. Visos dozės sušvirkštimas gali trukti iki 30 sekundžių.
9. Ištraukite adatą iš odos ir kelias sekundes palaikykite sterilaus tampono gabalėlį virš švirkštimo vietos.
10. Neuždėkite adatos dangtelio. Buteliukus, naudotus švirkštus ir adatas išmeskite į nepraduriamą talpyklę. Talpyklės negalima pakartotinai naudoti ar šalinti su rūšiuotomis, perdirbimui skirtomis atliekomis. Nemeskite buteliukų, adatų ar švirkštų kartu su buitinėmis atliekomis.
11. Nepraduriamą talpyklę laikykite vaikams nepasiekiamoje vietoje. Kai maždaug du trečdaliai talpyklės bus užpildyti, pašalinkite ją taip, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas.
12. Naudotus alkoholiu suvilgytus tamponus galima mesti kartu su buitinėmis atliekomis.

Žemiau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams, ji pateikiama kaip nuplėšiamas lapelis:

Indikacija

Rilonacept Regeneron skirtas suaugusiųjų ir 12 metų ar vyresnių vaikų su kriopirinu susijusiems periodiniams sindromams (angl. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes*, CAPS), įskaitant šeiminių šalčio autoimuninio uždegimo sindromą (angl. *Familial Cold Autoinflammatory Syndrome*, FCAS) ir Muckle-Wells sindromą (MWS), su sunkiais simptomais gydyti.

Dozavimas

Suaugusieji

Suaugusiųjų gydymą reikia pradėti 320 mg įvadine doze. Po to kartą per savaitę reikia sušvirkšti 160 mg dozę. Rilonacept Regeneron negalima vartoti dažniau kaip kartą per savaitę.

Vaikų ir paauglių populiacija (12–17 metų)

Gydymą reikia pradėti 4,4 mg/kg įvadine doze, neviršijant didžiausios 320 mg dozės. Paskui reikia kartą per savaitę sušvirkšti 2,2 mg/kg, neviršijant didžiausios 160 mg dozės (žr. 1 lentelę). Vaikui augant, jam skiriamą dozę reikia koreguoti. Pacientą ar globėją reikia informuoti, kad prieš koreguojant dozę reikia pasitarti su gydančiu gydytoju. Vartojimo patirties vaikams yra nedaug. Vykdamas CAPS klinikinę programą, 8 12-17 metų paaugliai buvo gydomi iki 18 mėnesių.

Vaikų ir paauglių populiacija (iki 12 metų)

Duomenų apie Rilonacept Regeneron vartojimą CAPS sergantiems vaikams, jaunesniems kaip 12 metų, nėra, todėl šiai vaikų ir paauglių amžiaus grupei vartoti nerekomenduojama.

Senyvi pacientai (65 metų ir vyresni)

Turimi duomenys rodo, kad koreguoti dozės atsižvelgiant į senyvą vyresnį amžių nereikia. Tačiau vartojimo vyresniems kaip 65 metų pacientams klinikinės patirties yra nedaug, todėl rekomenduojama vartoti atsargiai.

Sutrikusi inkstų veikla

Pacientams, kuriems yra lengvas, vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų veiklos sutrikimas arba paskutinės stadijos inkstų liga, dozės koreguoti nereikia. Tačiau vartojimo tokiems pacientams klinikinės patirties yra nedaug.

Sutrikusi kepenų veikla

Rilonacept Regeneron vartojimo pacientams, kurių kepenų veikla sutrikusi, tyrimų neatlikta.

Vartojimo metodas

Rilonacept Regeneron skirtas vartoti tik po oda. Preparatas nėra skirtas vartoti į veną ar į raumenis.

Suaugusiųjų įvadinę dozę reikia sušvirkšti po oda per du kartus, po 2 ml (iš viso 320 mg rilonacepto), švirkščiant tą pačią dieną į skirtingas vietas. Toliau kartą per savaitę po oda sušvirkščiama 2 ml (160 mg rilonacepto).

Vaikams ir paaugliams dozė sušvirkščiama po oda per vieną arba du kartus (įvadinė dozė), vienu kartu sušvirkščiant ne daugiau kaip 2 ml tūrį.

Jūsų patogumui atitinkamas kas savaitę švirkščiamų dozių tūris nurodytas toliau pateiktoje 1 lentelėje.

1 lentelė. Riloncept Regeneron dozių tūris (paruošus) pagal 12-17 metų amžiaus vaikų ir paauglių kūno svorį

Svorio intervalas (kg)	Dozės tūris (ml)
23,6–27,2	0,7
27,3–30,8	0,8
30,9–34,4	0,9
34,5–38,1	1
38,2–41,7	1,1
41,8–45,4	1,2
45,5–49,0	1,3
49,1–52,6	1,4
52,7–56,3	1,5
56,4–59,9	1,6
60,0–63,5	1,7
63,6–67,2	1,8
67,3–70,8	1,9
70,9 ar daugiau	2

Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.

Buteliukus laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Jei reikia, paruoštą tirpalą galima laikyti kambario temperatūroje, tačiau jį reikia suvartoti per tris valandas nuo paruošimo, nes jo sudėtyje nėra konservantų.

Ruošimo ir vartojimo nurodymai

Ruošimo nurodymai

Prieš vartojant Riloncept Regeneron miltelius reikia praskiesti 2,3 ml tirpiklio (injekcinio vandens), laikantis aseptikos reikalavimų.

2,3 ml tirpiklio reikia įtraukti iš tirpiklio buteliuko, prijungto tiesiai prie 3 ml švirkšto, tada sušvirkšti į ruošimui skirtą miltelių buteliuką, naudojant 27 dydžio, 13 mm adatą (kad paruošto tirpalo tūris būtų 2,75 ml). Po to skiedimui tirpikliu naudotą adatą ir švirkštą reikia pašalinti; injekcijoms po oda jų naudoti negalima. Supylus tirpiklį, buteliuko turinį reikia sumaišyti maždaug vieną minutę pakratant buteliuką ir vieną minutę palaukiant, kol nusistovės. Gauta 80 mg/ml tirpalo užteks iki 2 ml tūrio dozei įtraukti vartoti po oda.

Paruoštas tirpalas yra klampus, skaidrus ir bespalvis arba gelsvas. Prieš švirkščiant reikia atidžiai apžiūrėti, ar nepakito paruošto tirpalo spalva ir jame nėra dalelių. Jei pakito tirpalo spalva arba jame yra dalelių, preparato vartoti negalima.

Vartojimo nurodymai

Laikantis aseptikos reikalavimų, naudojant naują 27 dydžio, 13 mm adatą, prijungtą prie naujo injekcijai po oda skirtą 3 ml švirkšto, reikia įtraukti rekomenduojamo tūrio, iki 2 ml (160 mg), tirpalo dozę.

Švirkštimo po oda vietas, pvz., pilvo, šlaunų ar žasto srityje, reikia keisti. Negalima švirkšti į tas vietas, kuriose oda yra pažeista kraujosruvų, paraudusi, jautri ar suketėjusi.

Pirmąsias paciento ar globėjo atliekamas Rilonacept Regeneron injekcijas turi prižiūrėti apmokytas sveikatos priežiūros specialistas. Toliau pacientai švirkščiasi patys, jiems reikia pateikti atitinkamus tinkamos švirkštimo technikos nurodymus ir užtikrinti, kad pacientai mokėtų ją taikyti.

Tvarkymas

Kiekvieną buteliuką reikia naudoti tik vieną kartą. Įtraukus tirpalą, buteliuką reikia pašalinti.

Pacientams arba jų globėjams reikia nurodyti, kaip tinkamai šalinti buteliukus, adatas ir švirkštus.

Vaistinis preparatas neberegistruotas