

Zāles vairs nav reģistrētas

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Riloncept Regeneron 80 mg/ml pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrā pulvera flakonā ir 220 mg rilonacepta (*riloncept*). Pēc izšķīdināšanas katrā šķīduma mililitrā ir 80 mg rilonacepta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1 apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai.

Pulveris ir baltā līdz dzeltenbaltā krāsā.
Šķīdinātājs ir dzidrs, bezkrāsains šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeutiskās indikācijas

Riloncept Regeneron ir indicēts ar kriopirīnu saistītu periodisku sindromu (CAPS) ārstēšanai ar smagiem simptomiem, to skaitā ģimenes aukstuma autoiekaisuma sindromu (FCAS) un Makla un Velsa sindromu (MWS), pieaugušajiem un bērniem no 12 gadu vecuma.

4.2 Devas un lietošanas veids

Ārstēšana jāsāk un jāuzrauga ārstam speciālistam, kuram ir pieredze CAPS diagnosticēšanā un ārstēšanā.

Pēc pienācīgas apmācības par pareizu injicēšanu pacienti paši var injicēt Riloncept Regeneron, ja ārsts uzskata to par piemērotu un vajadzības gadījumā medicīniski uzrauga pacientu.

Devas

Pieaugušie

Ārstēšana pieaugušajiem jāsāk ar 320 mg piesātinošo devu. Pēc tam vienu reizi nedēļā jāinjicē 160 mg deva. Riloncept Regeneron nedrīkst ievadīt biežāk nekā vienu reizi nedēļā.

Pediatriskā populācija (no 12 līdz 17 gadu vecumam)

Ārstēšana jāsāk ar piesātinošo devu no 4,4 mg/kg līdz maksimāli 320 mg. Pēc tam vienu reizi nedēļā jāinjicē deva no 2,2 mg/kg līdz maksimāli 160 mg (sk. 1. tabulu). Bērnam augot, devas ir jāpielāgo. Pacientam vai aprūpētājam jāiesaka pirms devas pielāgošanas sazināties ar ārstējošo ārstu. Pieredze par lietošanu bērniem ir ierobežota. CAPS klīniskajā pētījumā 8 pusaudži vecumā no 12 līdz 17 gadiem tika ārstēti līdz pat 18 mēnešus.

Pediatriskā populācija (līdz 12 gadu vecumam)

Datu par Riloncept Regeneron lietošanu bērniem ar CAPS līdz 12 gadu vecumam nav, tādēļ to neiesaka lietot bērniem šajā vecuma grupā.

Gados vecāki pacienti (no 65 gadu vecuma)

Kā izriet no pieejamiem datiem, devas pielāgošana gados vecākiem pacientiem nav nepieciešama. Tomēr klīniskā pieredze pacientiem pēc 65 gadu vecuma ir ierobežota, tādēļ ieteicama piesardzība (skatīt 5.1 apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Devas pielāgošana pacientiem ar viegliem, vidējiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem vai nieru slimību terminālā stadijā nav nepieciešama. Tomēr klīniskā pieredze šādiem pacientiem ir ierobežota.

Aknu darbības traucējumi

Rilonacept Regeneron nav pētīts pacientiem ar aknu darbības traucējumiem.

Lietošanas veids

Rilonacept Regeneron paredzēts tikai subkutānai lietošanai. Tas nav paredzēts intravenozai vai intramuskulārai lietošanai.

Ieteikumus par zāļu sagatavošanu pirms lietošanas skatīt 6.6 apakšpunktā.

Piesātinošā deva pieaugušajiem jāievada vienā dienā ar divām 2 ml subkutānām injekcijām (kopā 320 mg rilonacepta) dažādās injekcijas vietās. Turpmākās devas ievada vienu reizi nedēļā kā divas 2 ml (kopā 160 mg rilonacepta) subkutānas injekcijas.

Bērniem devu ievada kā vienu vai divas (piesātinošajai devai) subkutānas injekcijas, vienas injekcijas maksimālais tilpums 2 ml.

Ērtības labad atbilstošais iknedēļas injekcijas devas tilpums bērniem ir norādīts 1. tabulā.

1. tabula. Rilonacept Regeneron devas tilpums (pēc izšķīdināšanas) pēc ķermeņa svara bērniem vecumā no 12 līdz 17 gadiem.

Svars (kg)	Devas tilpums (ml)
no 23,6 līdz 27,2	0,7
no 27,3 līdz 30,8	0,8
no 30,9 līdz 34,4	0,9
no 34,5 līdz 38,1	1
no 38,2 līdz 41,7	1,1
no 41,8 līdz 45,4	1,2
no 45,5 līdz 49,0	1,3
no 49,1 līdz 52,6	1,4
no 52,7 līdz 56,3	1,5
no 56,4 līdz 59,9	1,6
no 60,0 līdz 63,5	1,7
no 63,6 līdz 67,2	1,8
no 67,3 līdz 70,8	1,9
no 70,9 un vairāk	2

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret rilonaceptu vai jebkuru no palīgvielām.
Aktīvas, smagas infekcijas (skatīt 4.4 apakšpunktu).

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Nopietnas infekcijas

Interleikīna-1 (IL-1) blokāde var kavēt imūnās sistēmas atbildes reakciju uz infekcijām. Pacientiem, kuri lieto Rilonacept Regeneron, nopietnas, dzīvībai bīstamas infekcijas novērotas retāk.

Pētījuma atklātā pagarinājuma fāzē vienam pacientam attīstījās bakteriālais meningīts ar letālām sekām. Ja pacientam attīstās nopietna infekcija, Rilonacept Regeneron lietošana ir jāpārtrauc. Nedrīkst uzsākt ārstēšanu pacientiem ar aktīvu vai hronisku infekciju (skatīt 4.3 apakšpunktu), un ārstiem jābūt

piesardzīgiem, ja Rilonacept Regeneron lieto pacienti ar recidivējošām infekcijām anamnēzē vai blakusslimībām/stāvokļiem, kuru dēļ viņi var būt uzņēmīgi pret infekcijām.

Tā kā Rilonacept Regeneron nomāc iekaisuma atbildes reakciju, ārstējot pacientus ar sliktu vispārējo pašsajūtu jāievēro piesardzība, lai izslēgtu pamatā esošu infekciju.

Audzēja nekrozes faktora (TNF) inhibitori ir saistīti ar paaugstinātu latentās tuberkulozes (TBC) reaktivācijas risku. Nav zināms, vai IL-1 inhibitoru, piemēram, rilonacepta lietošana paaugstina TBC reaktivācijas vai oportūnistisku infekciju risku. Pirms Rilonacept Regeneron terapijas sākšanas visiem pacientiem jāpārbauda, vai viņiem nav aktīva vai neaktīva (latentā) tuberkuloze.

Kombinācijas, kas nav ieteicamas

Klīniskajos pētījumos nav izvērtēta Rilonacept Regeneron kombinācija ar TNF inhibitoriem. Cita IL-1 inhibitora lietošana kombinācijā ar TNF inhibitoru ir bijusi saistīta ar lielāku nopietnu infekciju sastopamību.

Rilonacept Regeneron nedrīkst lietot kopā ar TNF inhibitoriem nopietnu infekciju paaugstinātā riska dēļ (skatīt 4.5 apakšpunktu).

Nav ieteicams vienlaicīgi ar Rilonacept Regeneron lietot citus IL-1 inhibitorus (skatīt 4.5 apakšpunktu).

Paaugstināta jutība

Kaut arī pirmajos klīniskajos pētījumos nenovēroja ar Rilonacept Regeneron terapiju saistītas paaugstinātas jutības reakcijas, ja novēro paaugstinātu jutību Rilonacept Regeneron lietošana nekavējoties un pavisam jāpārtrauc un jāsāk atbilstoša terapija.

Nevar izslēgt smagu paaugstinātas jutības reakciju risku, kas nav neparasti injicējamu proteīnu gadījumā (skatīt 4.3 apakšpunktu).

Imunogenitāte

Antivielas pret rilonacepta receptoru domēniem ar ELISA novērtēšanas metodi tika noteiktas 35% pacientu (19 no 55), kuri klīniskajā pētījumā bija ārstēti vismaz 6 nedēļas. Antivielu aktivitāte nebija saistīta nedz ar klīnisko iedarbību, nedz ar drošību.

Neitropēnija

Neitropēniju (absolūtais neitrofilo leukocītu skaits [ANC] < $1,5 \times 10^9/l$) bieži novēroja, lietojot citas IL-1 nomācošas zāles, ko lieto pacientu populācija (reimatoīdais artrīts), kurai nav CAPS. Neitropēniju bieži novēroja pacientiem ar reimatoīdo artrītu (neapstiprināta lietošana), kuriem klīniskajos pētījumos subkutāni ievadīja Rilonacept Regeneron. Nevienam no šiem pacientiem nebija ar neitropēniju saistītu nopietnu infekciju. Kaut arī neitropēniju retāk novēroja CAPS pacientiem, pētītais pacientu skaits ir neliels. Ārstēšanu ar Rilonacept Regeneron nedrīkst uzsākt pacientiem ar neitropēniju. Neitrofilo leukocītu skaitu ieteicams noteikt pirms ārstēšanas uzsākšanas, pēc 1–2 mēnešiem un turpmāk periodiski, kamēr tiek lietots Rilonacept Regeneron. Ja pacientam rodas neitropēnija, rūpīgi jākontrolē ANC un jālemj par ārstēšanas pārtraukšanu.

Ļaundabīgie audzēji

Rilonacept Regeneron terapijas ietekme uz ļaundabīgu audzēju attīstību nav zināma. Taču ārstēšana ar imūnsupresantiem, tai skaitā ar Rilonacept Regeneron, var paaugstināt ļaundabīgu audzēju attīstības risku.

Vakcīnas

Dzīvās vakcīnas nedrīkst ievadīt vienlaicīgi ar Rilonacept Regeneron (skatīt 4.5 apakšpunktu). Pirms Rilonacept Regeneron terapijas sākšanas pieaugušajiem un bērniem jāsaņem visas ieteicamās attiecīgās vakcīnas, to skaitā pneimokoku vakcīna un inaktivēta gripas vakcīna.

Lipīdu profila izmaiņas

Jākontrolē pacientu lipīdu profila izmaiņas un, ja tas ir pamatoti, jānodrošina medicīniska ārstēšana (skatīt 4.8 apakšpunktu).

Mutācija NLRP3 gēnā

Klīniskajos pētījumos visos gadījumos tika apstiprināta mutācija NLRP3 gēnā. Efektivitāte netika vērtēta pacientiem, kuriem nebija apstiprināta NLRP3 gēna mutācija.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nav veikti mijiedarbības pētījumi.

Nav ieteicams vienlaicīgi ar Rilonacept Regeneron lietot citus TNF inhibitorus (skatīt 4.4 apakšpunktu), jo biežāki nopietnu infekciju gadījumi bija saistīti ar cita IL-1 blokatora lietošanu kombinācijā ar TNF inhibitoriem.

Vienlaicīga Rilonacept Regeneron lietošana ar citiem IL-1 inhibitoriem nav pētīta, tādēļ nav ieteicama.

CYP450 enzīmu veidošanos hroniska iekaisuma laikā nomāc paaugstināts citokīnu līmenis. Tādējādi sagaidāms, ka molekulai, kas saistās ar IL-1, piemēram, rilonaceptu, CYP450 enzīmu veidošanās varētu normalizēties. Tas ir klīniski nozīmīgi CYP450 substrātiem ar šauru terapeitisko indeksu, ja deva ir pielāgota individuāli (piemēram, varfarīns). Uzsākot Rilonacept Regeneron lietošanu pacientiem, kurus ārstē ar šāda veida zālēm, jākontrolē terapeitiskā iedarbība vai līmenis plazmā, un viņiem var būt nepieciešama individuāla devas pielāgošana.

Dati par dzīvu vakcīnu ietekmi un par infekcijas sekundāru pārvešanu, ievadot dzīvas vakcīnas pacientiem, kuri saņem Rilonacept Regeneron, nav pieejami. Tādēļ dzīvas vakcīnas nedrīkst ievadīt vienlaicīgi ar Rilonacept Regeneron, ja vien ieguvumi pilnīgi noteikti nav lielāki par risku. Ja vakcinācija ar dzīvām vakcīnām ir indicēta pēc Rilonacept Regeneron terapijas uzsākšanas, ieteicams nogaidīt vismaz 6 nedēļas pēc pēdējās Rilonacept Regeneron injekcijas un pirms nākamās (skatīt 4.4 apakšpunktu).

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Grūtniecība

Nav pietiekamu datu par rilonacepta lietošanu grūtniecēm. Reproductīvās toksicitātes pētījumi ir veikti ar dzīvniekiem, un tajos nenovēroja ietekmi uz auglību vai embrionālo morfoloģiju, tomēr pētījumā ar grūsnām pērtiķu mātītēm novēroja pazeminātu estrogēna līmeni (skatīt 5.3 apakšpunktu). Risks auglim/mātei nav zināms. Sievietēm Rilonacept Regeneron terapijas laikā un līdz pat 6 nedēļām pēc pēdējās devas jāizmanto efektīvi kontracepcijas līdzekļi. Tādēļ grūtnieces un sievietes, kuras vēlas grūtniecību, jāārstē tikai pēc rūpīgas ieguvumu un risku izvērtēšanas.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai rilonacepts izdalās mātes pienā cilvēkiem un dzīvniekiem. Lēmums par to, vai turpināt/pārtraukt bērna barošanu ar krūti vai turpināt/pārtraukt Rilonacept Regeneron terapiju, jāpieņem, ņemot vērā ieguvumu no krūts barošanas bērnam un ieguvumu no Rilonacept Regeneron terapijas sievietei.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Daži ar CAPS saistīti simptomi var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacientiem, kuriem Rilonacept Regeneron terapijas laikā rodas vertigo, pirms transportlīdzekļu vadīšanas vai mehānismu apkalpošanas jānogaida, kamēr tas pāriet.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Lielāko daļu nelabvēlīgo blakusparādību klīniskajos pētījumos klasificēja kā reakcijas injekcijas vietā (RIV), ko 3. fāzes pētījumā novēroja apmēram 50% pacientu. Ziņotās RIV parasti bija vieglas līdz mērenas. Neviena pacients RIV dēļ neizstājās no pētījuma.

Rilonacept Regeneron izraisītās nelabvēlīgās blakusparādības, ko novēroja 2./3. fāzes pētījumā, kurā piedalījās 109 pacienti, no kuriem daži tika ārstēti ilgāk par 2 gadiem, ir norādītas tālāk, iedalot tās šādās biežuma kategorijās: ļoti biežas ($\geq 1/10$); biežas ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retākas ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$).

Nelielās pacientu populācijas dēļ nevēlamās blakusparādības, ko novēroja 2 vai vairāk pacientiem, ir klasificētas kā biežas.

2. tabula. Nevēlamās blakusparādības CAPS pacientiem, lietojot Rilonacept Regeneron

MedDRA Orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamā blakusparādība	Biežums
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Reakcijas injekcijas vietā, to skaitā eritēma, zilums, nieze, pietūkums, iekaisums, sāpes, dermatīts, tūska, nātrene, pūslīši	ļoti bieži
	Nogurums	bieži
Infekcijas un infestācijas	Augšējo elpceļu infekcija, sinusīts	ļoti bieži
	Bronhīts, gastroenterīts, vīrusu infekcijas, ādas, acu un ausu infekcijas, pneimonija	bieži
	Bakteriālais meningīts	retāk
Izmeklējumi	Palielināts eozinofilo leukocītu skaits	bieži
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes	ļoti bieži
	Reibonis	bieži
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Hipertoniya, pietvīkums	bieži
Ausu un labirinta bojājumi	Vertigo	bieži
Acu bojājumi	Irīts	retāk
Psihiskie traucējumi	Nemiers, bezmiegs	bieži
Imūnās sistēmas traucējumi	Paaugstināta jutība	bieži

Infekcijas un infestācijas

Centrālā pētījuma A daļā (skatīt 5.1 apakšpunktu) pacienti, kuri saņēma Rilonacept Regeneron, par infekcijām, tai skaitā tām, kuras pētnieks atzina par saistītām ar ārstēšanu, ziņoja biežāk (9%), nekā pacienti, kuri saņēma placebo (0%). B daļā ar randomizētu izstāšanos no pētījuma, infekciju biežums bija līdzīgs gan Rilonacept Regeneron (0%), gan placebo (4%) saņēmēšajiem pacientiem. Pētījuma A daļu sāka ziemā, B daļu pārsvarā notika vasarā.

Placebo kontrolētos pētījumos dažādām pacientu populācijām, kur 336 pacienti saņēma rilonaceptu un 165 pacienti saņēma placebo, infekciju sastopamība, lietojot rilonaceptu un placebo, bija attiecīgi 6,8% un 3% (attiecīgi 0,44 zāļu lietošanas pacientgadā un 0,19 pacientgadā).

Nopietnas infekcijas

Vienam pacientam atklātā CAPS pētījumā pēc saslimšanas ar sinusītu un bakteriālo (*Streptococcus pneumoniae*) meningītu bija letāls iznākums.

Pētījumā pacientiem ar Stilla slimību vienam pacientam pēc intraartikulāras glikokortikoīdu injekcijas un tai sekojošas lokālas saskares ar iespējamu mikobaktēriju avotu, elkonī attīstījās *Mycobacterium intracellulare* infekcija. Pētījumā pacientiem ar *polymyalgia rheumatica* vienam pacientam attīstījās bronhīts un sinusīts, tāpēc pacients tika hospitalizēts.

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Centrālā pētījuma pirmajā ar placebo kontrolētajā daļā vidējās hemoglobīna vērtības palielinājās un neitrofilo leukocītu un trombocītu vidējās vērtības samazinājās pacientiem, kuri saņēma Rilonacept Regeneron. Šīs izmaiņas neuzskatīja par klīniski nozīmīgām, un tās, iespējams, radās tādēļ, ka samazinājās hroniskais iekaisuma stāvoklis, kāds parasti ir CAPS gadījumos, un vienlaicīgi samazinājās akūtās fāzes atbildes reakcija.

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Pacientiem ar CAPS visbiežāk un pastāvīgi novērotā ar ārstēšanu saistītā blakusparādība bija reakcija injekcijas vietā (RIV). RIV bija arī šādas: eritēma, pietūkums, nieze un zilums. Lielākā daļa RIV ilga vienu līdz divas dienas. Pētījumos pacientiem ar CAPS neviena RIV netika novērtēta kā smaga, un neviens pacients RIV dēļ neizstājās no pētījuma.

Imunogenitāte

Klīniskajos pētījumos CAPS pacientiem pēc ārstēšanas ar Rilonacept Regeneron ar ELISA testa metodi tika atrastas antivielas pret rilonacepta receptoru domēniem. Devīnpadsmit no 55 pacientiem (35%), kuri bija saņēmuši Rilonacept Regeneron vismaz 6 nedēļas, vismaz vienā gadījumā ārstēšanas laikā radušos antivielu testi bija pozitīvi. No šiem 19 pacientiem septiņiem testi bija pozitīvi pēdējā novērtēšanā (atklātā pagarinājuma perioda 18. vai 24. nedēļā) un 5 pacientiem bija pozitīvi neitralizējošo antivielu testi vismaz vienā gadījumā. Antivielu aktivitāte nebija saistīta nedz ar klīnisko iedarbību, nedz drošību.

Dati atspoguļo pacientu procentuālo attiecību, kuriem antivielu pret rilonaceptu specifisko testu rezultāti bija pozitīvi un kuri lielā mērā ir atkarīgi no testu jutības un specifiskas. Novēroto antivielu pozitivitātes sastopamību testā var ietekmēt vairāki faktori, to skaitā testu jutība un specifiskums, paraugu sagatavošana, vienlaicīgi lietotās zāles un esošā slimība. Šo iemeslu dēļ antivielu pret rilonaceptu biežuma salīdzinājums ar antivielu biežumu pret citiem produktiem var būt maldinošs.

Lipīdu rādītāju izmaiņas

Holesterīna un lipīdu līmenis pacientiem ar hronisku iekaisumu var būt pazemināts. Pacientiem ar CAPS pēc 6 nedēļu ilgas atklātas Rilonacept Regeneron terapijas salīdzinājumā ar pētījuma sākumu novēroja viduvēju kopējā holesterīna, ABL holesterīna, ZBL holesterīna un triglicerīdu līmeņa paaugstināšanos par attiecīgi 19 mg/dl, 2 mg/dl, 10 mg/dl un 57 mg/dl. Ārstiem jākontrolē savu pacientu lipīdu profilu (piemēram, pēc 2–3 mēnešiem) un, ja vajadzīgs, pamatojoties uz kardiovaskulārā riska faktoriem un pašreizējām vadlīnijām, jāapsver lipīdu līmeni pazeminoša terapija.

4.9 Pārdozēšana

Nav ziņots par pārdozēšanas gadījumiem. Maksimālais zāļu daudzums, kādu droši drīkst ievadīt, nav noteikts.

Intravenozu Rilonacept Regeneron devu līdz 2000 mg mēnesī ievadīšana citai pacientu populācijai līdz sešiem mēnešiem ilgi kopumā bija labi panesama. Vienam pacientam osteoartrīta pētījumā pēc ļoti lielas devas (2000 mg) saņemšanas attīstījās īslaicīga neitropēnija (absolūtais neitrofilo leukocītu skaits $<1 \times 10^9/l$). Klīniskajos pētījumos nelielam skaitam pacientu ar CAPS līdz apmēram 2 gadiem vai ilgāk un pacientiem ar RA apmēram līdz 6 mēnešus ilgi reizi nedēļā subkutāni ievadīja maksimālās devas līdz 320 mg, nenovērojot devu ierobežojošu toksicitāti.

Pārdozēšanas gadījumā ieteicams pacientu novērot, vai nav kādu nevēlamu blakusparādību pazīmju un simptomu, un nekavējoties sākt atbilstošu simptomātisku terapiju.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: interleikīna inhibitori, ATĶ kods: L04AC04.

Šīs zāles ir reģistrēts „izņēmuma kārtā”. Tas nozīmē, ka sakarā ar šīs slimības retumu nav bijis iespējams iegūt pilnīgu informāciju par šīm zālēm. Eiropas Zāļu aģentūra ik gadu pārbauda jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjaunina šo zāļu aprakstu.

Darbības mehānisms

Rilonacepts ir dimēriskis fūzijas proteīns, kas sastāv no cilvēka I tipa interleikīna-1 receptora (IL-1RI) ekstracelulārās daļas ligandu saistošajiem domēniem un IL-1 receptora papildproteīna (IL-1RAcP), kas sasaistīti ar cilvēka IgG1 Fc daļu. Rilonacepts saistās ar citokīnu IL-1 un bloķē tā darbību, kā arī saista IL-1β un IL-1α, kas ir galvenie iekaisumu veicinošie citokīni un ir sastopami daudzu iekaisīgu slimību gadījumā. Arī rilonacepts saista endogēno IL-1 receptora antagonistu (IL-1ra), taču ar mazāku afinitāti nekā IL-1β vai IL-1α.

Farmakodinamiskā iedarbība

Klīniskajos pētījumos CAPS pacientiem, kuriem ir nekontrolēta IL-1β pārprodukcija, novēroja ātru atbildi uz rilonacepta terapiju, t.i., laboratoriskie rādītāji, piemēram, C-reaktīvā proteīna (CRP) un seruma amiloīda A (SAA) līmeņi, leikocitoze un liels trombocītu skaits ātri atgriezās līdz normālam līmenim.

Klīniskā efektivitāte un drošība

Rilonacepta drošība un efektivitāte CAPS ārstēšanā, tai skaitā pacientu ar FCAS (*Familial Cold Autoinflammatory Syndrome*), kas pazīstams arī kā ģimenes aukstuma nātrene sindroms (FCUS *Familial Cold Urticaria Syndrome*), un MWS ārstēšanā, tika apliecināta nejaušinātā, dubultaklā, placebo kontrolētā divdaļīgā (A un B) pētījumā, kur abās daļās pēc kārtas piedalījās vieni un tie paši pacienti. Pētījuma efektivitātes daļā piedalījās 47 pacienti, no kuriem 44 bija diagnoze FCAS un 3 – diagnoze MWS. Atklātā pagarinājuma periodā, kurā tika vākti efektivitātes dati, pētījumā iesaistījās vēl divpadsmit pacienti: 8 pieaugušie ar FCAS un 4 pusaudži (13–16 gadus veci), no kuriem 3 bija FCAS un 1 – gan FCAS, gan MWS. Pēc tam vēl četri pusaudži (12–17 gadu veci), visi ar FCAS diagnozi, iesaistījās atklātajā pagarinājuma periodā, kura efektivitātes novērtējums netika apkopots. Efektivitāte netika vērtēta pacientiem, kuriem nebija apstiprināta NLRP3/CIAS1 gēna mutācija.

Pētījuma A daļa bija nejaušinātā, dubultakla, placebo kontrolēta, un tā ilga 6 nedēļas, lai izvērtētu rilonacepta 160 mg divu reizi nedēļā pēc sākotnējās 320 mg piesātinošās devas. Tūlīt pēc A daļas pacienti piedalījās B daļā, kuras pirmajā posmā, kas ilga 9 nedēļas un bija pacientam aizklāts, visi pacienti vienu reizi nedēļā saņēma 160 mg rilonacepta, otrajā – dubultaklā, nejaušinātā 9 nedēļas ilgā pārejas posmā pacientiem tika nejaušināti nozīmēti turpināt saņemt 160 mg rilonacepta vienu reizi nedēļā vai placebo. Pēc tam pacientiem piedāvāja piedalīties 24 nedēļas ilgā atklātā ārstēšanas pagarinājuma fāzē, kur visi pacienti vienu reizi nedēļā saņēma 160 mg rilonacepta.

Katru dienu aizpildāmā dienasgrāmatā pacienti novērtēja šādas piecas CAPS pazīmes un simptomus: locītavu sāpes, izsitumi, drudža/drebuļu sajūta, acu apsārtums/sāpes un nogurums, katru novērtējot no „0” (nenovēro, smaguma pakāpes nav) līdz „10” (ļoti smags). Pētījumā tika noteikts vidējais simptomu novērtējuma punktu skaits, ņemot vērā izmaiņas no pētījuma sākuma līdz ārstēšanas beigām.

Vidējā simptomu novērtējuma punktu skaita izmaiņas pētījuma nejaušinātajā paralēlo grupu posmā (A daļa) un nejaušinātajā pārejas posmā (B daļa) ir attēlotas 3. tabulā. Pacientiem, kuri saņēma rilonaceptu, vidējais simptomu novērtējuma punktu skaits A daļā samazinājās par 84%, bet pacientiem, kuri saņēma placebo, – par 13% (p<0,0001). B daļā vidējais simptomu novērtējuma punktu skaits vairāk palielinājās pacientiem, kuri pārgāja uz placebo, nevis tiem, kuri turpināja saņemt rilonaceptu.

Galveno simptomu novērtējuma punktu skaits lielākajai daļai pacientu uzlabojās vienas dienas laikā pēc rilonacepta terapijas sākšanas. Pacientiem, kuri saņēma rilonaceptu, visas piecas kopējā mērķpunkta pazīmes uzlabojās vairāk nekā tiem, kuri saņēma placebo.

Vidējais simptomātisko „uzliesmojumu” dienu skaits (definēta kā diena, kurā pacienta dienasgrāmatā ierakstītais vidējais simptomu novērtējuma punktu skaits bija lielāks par 3) 21 dienu ilgajā pirms-ārstēšanas sākuma posmā un ārstēšanas beigu posmā A daļā rilonacepta grupā samazinājās no 8,6 sākuma punktā līdz 0,1 beigu punktā salīdzinājumā ar samazinājumu no 6,2 līdz 5,0 placebo grupā ($p<0,0001$, salīdzinot ar placebo).

Ievērojami lielākai pacientu daļai rilonacepta grupā salīdzinājumā ar placebo grupu kopējais punktu skaits kopš pētījuma sākuma uzlabojās par vismaz 30% (96%, salīdzinot ar 29% pacientu), par vismaz 50% (87%, salīdzinot ar 8%) un par vismaz 75% (70%, salīdzinot ar 0%) ($p<0,0001$).

A daļā un B daļā ārsta un pacienta vispārējais slimības aktivitātes novērtējums un pacientu pašu ikdienas gaitu ierobežojuma pakāpes slimības dēļ novērtējums bija būtiski labāks pacientiem, kuri saņēma rilonaceptu, salīdzinājumā ar pacientiem, kuri saņēma placebo.

C reaktīvā proteīna (CRP) vidējie līmeņi salīdzinājumā ar pētījuma sākumu pacientiem, kuri saņēma rilonaceptu, bija būtiski pazemināti, bet placebo grupā izmaiņu nebija. Rilonacepta grupā salīdzinājumā ar pētījuma sākumu būtiski samazinājās arī seruma amiloīds A (SAA) – līdz līmenim normas robežās.

Pētījuma atklātā pagarinājuma fāzē vidējā simptomu novērtējuma punktu skaita samazināšanās un seruma CRP un seruma SAA līmeņa samazināšanās saglabājās līdz pat vienam gadam.

3. tabula. Vidējais simptomu novērtējuma punktu skaits pieaugušajiem (no 18 gadu vecuma)

A daļa	Placebo (n=24)	Rilonacepts (n=23)	B daļa	Placebo (n=23)	Rilonacepts (n=22)
Pirms-ārstēšanas sākuma posms (no -3. līdz 0. nedēļai)	2,4	3,1	Aktīvais rilonacepta sākuma posms (no 13. līdz 15. nedēļai)	0,2	0,3
Beigu posms (no 4. līdz 6. nedēļai)	2,1	0,5	Beigu posms (no 22. līdz 24. nedēļai)	1,2	0,4
Vidējās izmaiņas no pētījuma sākuma līdz beigām	0,3	-2,6*	Vidējās izmaiņas no pētījuma sākuma līdz beigām	0,9	0,1**
p vērtība izmaiņu no pētījuma sākuma salīdzinājumam grupā	NS	$p<0,0001$	p vērtība izmaiņu no pētījuma sākuma salīdzinājumam grupā	$p<0,0001$	NS

* $p<0,0001$, rilonacepta salīdzinājums ar placebo.

** $p<0,0001$, rilonacepta salīdzinājums ar placebo.

NS = nebūtiski.

Efektivitātes novērtējums atkarībā no vecuma grupas un diagnozes tika iegūts, salīdzinot galveno simptomu novērtējuma punktu skaitu (GSP) 24 nedēļu ilgā atklātā pagarinājuma perioda beigās ar GSP pētījuma sākumā, izmantojot vidējo punktu skaitu dienā. Rezultāti par pieaugušajiem, kuri iesaistījās pētījumā tā A daļā, un rezultāti par pieaugušajiem, kuri iesaistījās tieši atklātajā pagarinājuma periodā, ir norādīti atsevišķi; rezultāti par četriem pusaudžiem, kuri iesaistījās tieši atklātajā pagarinājuma periodā, ir norādīti par katru atsevišķi.

4. tabula. Galveno simptomu novērtējuma punktu skaits pēc vecuma un diagnozes pēc 24 nedēļas ilgā atklātā pagarinājuma perioda

Grupa	Vecuma grupa (diapazons)	Diagnoze	Vidējais GSP pētījuma sākumā	Vidējais GSP 24. nedēļā	Samazinājums salīdzinājumā ar pētījuma sākumu
Pieaugušie, kuri iesaistījās A daļā	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%
Pieaugušie, kuri iesaistījās atklātajā pagarinājuma periodā	18 – <65 (18, 56)	FCAS n=8	2,3	0,2	93,0%
Pusaudži, kuri iesaistījās atklātajā pagarinājuma periodā	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 Farmakokinētiskās īpašības

Novērtēts, ka rilonacepta biopieejamība pēc subkutānas injekcijas ir aptuveni 50%.

Pacientiem ar CAPS vidējie rilonacepta zemākie līmeņi starp devām pēc subkutānām 160 mg devām vienu reizi nedēļā līdz pat 48 nedēļas ilgi līdzsvara koncentrācijā bija apmēram 24 µg/ml. Līdzsvara koncentrāciju sasniedza pēc 6 nedēļām.

5. tabula. Rinolacepta farmakokinētiskās īpašības līdzsvara koncentrācijā¹

Parametrs	Vērtība ²
C _{max} (mg/l)	31,5
AUC (dienā mg/l)	198
CL /F (l/dienā)	0,808
T _{1/2} terminālais (dienā)	7,72

¹ Pamatojoties uz populācijas farmakokinētisku modelēšanu.

² Norādītas atvasinātās vērtības.

Īpašas pacientu grupas

Farmakokinētiskie dati pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav pieejami. Domājams, ka tāpat kā citi lieli proteīni, arī rilonacepts tiek izvadīts proteolītiskā katabolisma un mērķa pastarpināta

klīrensa ceļā. Tātad paredzams, ka aknu darbības traucējumi klīniski nozīmīgi neietekmēs rilonacepta farmakokinētiku.

Vienas devas pētījuma rezultāti ar pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā (NSBS) liecina, ka rilonacepta eliminācijas ātrums nesamazinās. Tādēļ rilonacepta izvadīšanu caur nierēm uzskata par nenozīmīgu klīrensa ceļu. Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama.

Pētījumi par vecuma, dzimuma vai ķermeņa svara ietekmi uz rilonacepta iedarbību nav veikti. Pamatojoties uz ierobežotiem klīniskā pētījuma datiem, līdzsvara koncentrācijas zemākie rādītāji vīriešiem un sievietēm bija līdzīgi. Vecums (26–78 gadi) un ķermeņa svars (50–120 kg) būtiski neietekmēja rilonacepta zemākās koncentrācijas. Rases ietekmi nevarēja novērtēt, jo CAPS klīniskajos pētījumos piedalījās tikai baltās rases pacienti, kas atspoguļo slimības epidemioloģiju.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošību un atkārtotu devu toksicitāti, neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Lai novērtētu reproduktīvo toksicitāti, tika veikti pētījumi ar dzīvniekiem. Pelēm rilonacepta peļu analogs auglību neietekmēja. Tika veikts pētījums par embrija un augļa attīstību, pērtiņiem ievadot tādas rilonacepta devas, kas līdz aptuveni 4 reizēm pārsniedz cilvēka devu. Pētāmajās grupās novēroja β-estradiola līmeņu pazemināšanos, šīs atrades nozīmīgums nav zināms. Prenatālās un postnatālās reproduktīvās toksicitātes pētījumā, kur pelēm trīs reizes nedēļā subkutāni ievadīja 20, 100 vai 200 mg/kg rilonacepta žurku analoga (lielākā deva apmēram 6 reizes pārsniedz 160 mg uzturošo devu, ievērojot ķermeņa virsmas laukumu), ar terapiju saistītas iedarbības nebija.

Genotoksicitātes vai ilgtermiņa pētījumi ar dzīvniekiem rilonacepta mutagēnā vai kancerogēnā potenciāla izvērtēšanai nav veikti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Pulveris

Glicīns

Arginīna hidrochlorīds

Histidīns

Histidīna hidrochlorīda monohidrāts

Polietilēnglikols 3350

Saharoze

Šķīdinātājs

Ūdens injekcijām

6.2 Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3 Uzglabāšanas laiks

Flakons

2 gadi.

Atšķaidīts šķīdums

No mikrobioloģiskās drošības viedokļa zāles jāizlieto, cik ātri vien iespējams, bet noteikti – 3 stundu laikā pēc izšķīdināšanas, jo tās nesatur konservantus. Ja tās neizlieto nekavējoties, lietotājs ir atbildīgs par lietošanai sagatavoto zāļu uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas, un tas nedrīkst pārsniegt 24 stundas no 2° līdz 8°C temperatūrā.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

Flakonus uzglabāt ārējā iepakojuma kartona kārbā. Sargāt no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu sagatavošanas skatīt 6.3 apakšpunktā.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Pulvera flakons

220 mg rilonacepta 20 ml caurspīdīga I klases stikla flakonā ar gumijas aizbāzni un lākotu noraujamu alumīnija stīpu.

Šķīdinātāja flakons

5 ml ūdens injekcijām ZBPE flakonos.

Katrā iepakojumā ir:

4 flakoni ar pulveri injekciju šķīduma pagatavošanai,

4 flakoni ar šķīdinātāju,

8 vienreizējās lietošanas 3 ml šļirces,

8 vienreizējās lietošanas 27 G izmēra ½ collu (13 mm) garas adatas.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par sagatavošanu lietošanai

Norādījumi par izšķīdināšanu

Pirms ievadīšanas Riloncept Regeneron pulveris jāizšķīdina 2,3 ml šķīdinātāja (ūdenī injekcijām), izmantojot aseptisku tehniku.

2,3 ml šķīdinātāja jāatvelk no šķīdinātāja flakona, kas tieši pievienots 3 ml šļircei, un pēc tam jāinjicē pulvera flakonā, izmantojot 27 G izmēra ½ collu (13 mm) garu adatu (lai iegūtu 2,75 ml gatava šķīduma). Šķīdināšanai izmantotā adata un šļirce ir jāizmet, to nedrīkst izmantot subkutānām injekcijām. Pēc šķīdinātāja pievienošanas flakona saturs jāsaļauc, to kratot apmēram vienu minūti, pēc tam vienu minūti tas jānostādina. Iegūtais 80 mg/ml šķīdums ir pietiekams, lai iegūtu līdz 2 ml tilpuma subkutānai ievadīšanai.

Iegūtais šķīdums ir viskozs, dzidrs, no bezkrāsaina līdz gaiši dzeltenai krāsai. Pirms injicēšanas rūpīgi jāpārbauda, vai iegūtais šķīdums nav mainījis krāsu un vai tajā nav kādas daļiņas. Ja šķīdums ir mainījis krāsu un vai tajā ir kādas daļiņas, to lietot nedrīkst.

Norādījumi par lietošanu

Ieteicamais devas tilpums – līdz 2 ml (160 mg) šķīduma, izmantojot aseptisku tehniku, jāatvelk ar jaunu 27 G izmēra ½ collu (13 mm) garu adatu, ko pievieno jaunai 3 ml šļircei, kas paredzēta subkutānai injekcijai.

Subkutānās injekcijas vietas, piemēram, vēders, augšstilbs vai augšdelms, ir jāmaina. Nedrīkst injicēt vietas, kur ir zilumi vai kuras ir apsārtušas, sāpīgas vai cietas.

Pirmo reizi pacients pats vai tā aprūpētājs Rilonacept Regeneron drīkst ievadīt apmācīta veselības aprūpes profesionāļa vadībā. Lai turpmāk pacienti paši varētu ievadīt sev zāles, viņiem jāsniedz attiecīgi norādījumi par pareizu injicēšanas metodi un jāpārlicinās, ka viņi to prot izmantot.

Atkritumu likvidēšana

Katrs flakons jāizmanto tikai vienai devai. Pēc šķīduma atvilkšanas flakons jāiznīcina.

Pacientiem vai viņu aprūpētājiem ir jādod norādījumi par atbilstošu flakonu, adatu un šļirču iznīcināšanas kārtību.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Regeneron UK Limited
40 Bank Street
E14 5DS London
Lielbritānija

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/09/582/001

9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 23. oktobris 2009. gadā
Pēdējās pārreģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KURŠ(-I) ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEZOJUMI
- C. CITI REGISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

**A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) RAŽOTĀJS(-I) UN
RAŽOTĀJS(-I), KURŠ(-I) ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

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

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

**B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI
IEROBEŽOJUMI**

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

- **Oficiāla sērijas izlaide**

Saskaņā ar grozītās Direktīvas 2001/83/EK 114. pantu oficiālu sērijas izlaidi veiks valsts laboratorija vai cita šim mērķim apstiprināta laboratorija.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

Reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAI) ir jānodrošina, lai pirms zāļu laišanas tirgū visi ārsti, kas var parakstīt/izmantot Rilonacept Regeneron, tiktu nodrošināti ar informatīvo materiālu paketi, kurā būtu iekļauts:

- zāļu apraksts;
- ārsta informācija;
- pacienta brīdinājuma karte.

Ārsta informācijā jāiekļauj šāda pamatinformācija:

- Nopietnu infekciju, tai skaitā oportūnistisku baktēriju, vīrusu un sēnīšu infekciju risks ar Rilonacept Regeneron ārstētiem pacientiem;
- injekciju izraisītu akūtu reakciju risks;
- nepieciešamība iepazīstināt pacientu ar metodēm, kā pareizi ievadīt zāles, ja pacients to vēlas un spēj darīt, kā arī norādījumi veselības aprūpes speciālistiem, kā ziņot par ievadīšanas kļūmēm;
- konstatētais vai iespējamais imunogenitātes risks, kas var izraisīt imūnās sistēmas mediētus simptomus;
- nepieciešamība veselības aprūpes speciālistiem ik gadu veikt pacienta klīniskā stāvokļa novērtējumu iespējamā paaugstinātā ļaundabīgu audzēju attīstības riska dēļ;
- nepieciešamība noteikt neitrofilo leukocītu skaitu pirms ārstēšanas sākuma, pēc viena vai diviem mēnešiem, kā arī periodiski turpmāk, kamēr pacients lieto Rilonacept Regeneron, jo šis līdzeklis nav piemērots pacientiem ar neitropēniju;
- nepieciešamība kontrolēt pacienta lipīdu profilu, lai savlaicīgi konstatētu tā izmaiņas;

- tā kā Rilonacept Regeneron nekaitīgums grūtniecēm un sievietēm, kas baro bērnu ar krūti, nav zināms, ārstam ir jāapspriež risks ar pacienti, kas plāno grūtniecību vai kurai grūtniecība ir iestājusies;
- pasākumi, kas jāveic pacienta aprūpes ietvaros, ņemot vērā zāļu mijiedarbību ar vakcīnām;
- iespēja pacientus iekļaut izpētes reģistrā, lai atvieglotu datu ieguvu par zāļu efektivitāti un drošumu ilgākā laika posmā;
- pacienta brīdinājuma kartes nozīme.

Farmakovigilances sistēma

RAI ir jānodrošina, lai pirms zāļu nonākšanas tirgū un zāļu tirdzniecības laikā būtu ieviesta un darbotos farmakovigilances sistēma, kas uzrādīta reģistrācijas pieteikuma 1.8.1 modulī.

Riskvadības plāns (RVP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic farmakovigilances pasākumi, kas sīkāk aprakstīti farmakovigilances plānā atbilstoši reģistrācijas pieteikuma 1.8.2 modulī apstiprinātajai RVP versijai un jāveic atbilstoši RVP papildinājumi, saskaņojot ar Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteju (CHMP).

Saskaņā ar CHMP vadlīnijām attiecībā uz cilvēkiem paredzēto zāļu riska vadības sistēmām, papildināts RVP jāiesniedz vienlaicīgi ar nākamo periodiski atjaunojamo drošības ziņojumu (PADZ).

Turklāt, papildināts RVP jāiesniedz:

- ja saņemta jauna informācija, kas var ietekmēt esošo drošības specifikāciju, farmakovigilances plānu vai riska mazināšanas pasākumus;
- 60 dienu laikā pēc būtisku (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas;
- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma.

PADZ

Zāļu PADZ ciklam jāatbilst pusgada ciklam, kamēr CHMP nenolemj citādi.

- **NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ EFEKTĪVU UN DROŠU ZĀĻU LIETOŠANU**

Nav piemērojami.

- **SAISTĪBAS VEIKT PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS**

RAI noteiktajā laika posmā jāpabeidz šādi pasākumi:

Apraksts	Paredzētais beigu datums
Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz atjaunināts riskvadības plāns (RVP), kurā pienācīgi aprakstīts papildu farmakovigilances pasākums – embrija un augļa attīstības toksicitātes pētījums makaku sugas pērtiķiem, lai sīkāk izpētītu iespējamo augļa defektu risku.	Mēneša laikā pēc Komisijas lēmuma paziņošanas

- **ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI PABEIGTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS „IZŅĒMUMA KĀRTĀ”**

Tā kā šī ir reģistrācija „izņēmuma kārtā” un saskaņā ar EK Noteikumu Nr. 726/2004 14(8). pantu, RAI noteiktajā laika posmā jāveic šādi pasākumi:

Apraksts	Paredzētais beigu datums
Reģistrācijas apliecības īpašniekam regulāri jāiesniedz globālā reģistra dati par drošumu un efektivitāti, ārstējot gan pieaugušos, gan bērnus. Tā kā klīniskajos pētījumos iekļauto pediatriko pacientu skaits ir neliels, turklāt informācija par ilgstošas IL-1β nomākšanas sekām trūkst, tas rada bažas šī stāvokļa retās sastopamības dēļ. Nepārtraukti jāturpina reģistra datu vākšana par zāļu drošumu un efektivitāti bērniem, īpaši par infekciju risku un iespējamiem imūnās sistēmas reakciju traucējumiem, piemēram, atbildes reakciju uz vakcināciju un augšanu. Turklāt reģistrācijas apliecības īpašniekam jānovērtē gadījumi, kad zāles ir zaudējušas efektivitāti, un jālemj, vai to iemesls ir laika gaitā mainījusies farmakokinētika/farmakodinamika vai antivielu veidošanās. Reģistrācijas apliecības īpašniekam regulāri ir jāiesniedz informācija par izpētē iesaistīto pacientu skaitu, kā arī pagaidu rezultāti kopā ar PADZiem. Pacienti jāpaliek iekļautiem reģistrā, līdz ir izpildīti abi nosacījumi: pacients ir bijis iekļauts 5 gadus, un reģistrā ir iekļauti 200 pacienti.	Kopā ar PADZ
Nepieciešams vairāk datu par farmakokinētiku līdzsvara stāvoklī (AUC, C_{max}, C_{min} līdzsvara stāvoklī), īpaši pediatrikiem pacientiem. Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic pētījums par farmakokinētiku bērniem.	2012. gada 30. septembris

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

A. MARKĒJUMA TEKSTS

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KARTONA KĀRBA****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Riloncept Regeneron 80 mg/ml pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
riloncept

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katrā pulvera flakonā ir 220 mg riloncepta. Pēc izšķīdināšanas katrā šķīduma mililitrā ir 80 mg riloncepta.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī: glicīnu, arginīna hidrochlorīdu, histidīnu, histidīna hidrochlorīda monohidrātu, polietilēnglikolu 3350, saharozi un ūdeni injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai.

Saturs:

4 pulvera flakoni ar 220 mg riloncepta,

4 flakoni ar 5 ml šķīdinātāja,

8 vienreizējās lietošanas 3 ml šļirces,

8 vienreizējās lietošanas 27 G izmēra ½ collu (13 mm) garas adatas.

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Subkutānai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

Flakonus uzglabāt ārējā iepakojuma kartona kārbā. Sargāt no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Regeneron UK Limited
40 Bank Street
E14 5DS London
Lielbritānija

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/09/582/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PULVERA FLAKONA ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Riloncept Regeneron 80 mg/ml pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai
riloncept

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katrā flakonā ir 220 mg riloncepta. Pēc izšķīdināšanas katrā šķīduma mililitrā ir 80 mg riloncepta.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī: glicīnu, arginīna hidrochlorīdu, histidīnu, histidīna hidrochlorīda monohidrātu, polietilēnglikolu 3350, saharozi.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai.
220 mg riloncepta

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.
Flakonus uzglabāt ārējā iepakojuma kartona kārbā. Sargāt no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Regeneron UK Limited
40 Bank Street
E14 5DS London
Lielbritānija

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/09/582/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ
ŠĶĪDINĀTĀJA ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Rilonacept Regeneron šķīdinātājs

2. LIETOŠANAS METODE

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der.līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

5 ml

6. CITA

Ūdens injekcijām.

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Rilonacept Regeneron 80 mg/ml pulveris un šķīdinātājs injekciju šķiduma pagatavošanai *rilonacept*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabāiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums ir jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Rilonacept Regeneron un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas jāzina pirms Rilonacept Regeneron lietošanas
3. Kā lietot Rilonacept Regeneron
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Rilonacept Regeneron
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Rilonacept Regeneron un kādam nolūkam tās lieto

Rilonacept Regeneron lieto, lai ārstētu pieaugušos un pusaudžus no 12 gadu vecuma un vecākus, kuriem ir smagi ģimenes aukstuma autoiekaisuma (*Familial Cold Autoinflammatory Syndrome – FCAS*) un Makla un Velsa sindroma (MWS) simptomi.

Rilonacept Regeneron pieder zāļu grupai, ko sauc par interleikīna inhibitoriem. Rilonacept Regeneron bloķē vielu, to skaitā interleikīna-1 beta (IL-1 beta), darbību. Pacienti ar CAPS organisms saražo pārlietu daudz IL-1 beta. Tas var izraisīt tādus simptomus kā drudzi, galvassāpes, nogurumu, izsitumus uz ādas vai locītavu un muskuļu sāpes. Bloķējot IL-1 beta darbību, Rilonacept Regeneron mazina šos simptomus.

Ja Jums ir jautājumi par to, kā Rilonacept Regeneron darbojas vai kādēļ šīs zāles Jums ir parakstītas, jautājiet savam ārstam.

2. Kas jāzina pirms Rilonacept Regeneron lietošanas

Nelietojiet Rilonacept Regeneron šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret rilonaceptu vai kādu citu (6. sadaļā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir aktīva, smaga infekcija.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Rilonacept Regeneron lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Jums jāpastāsta savam ārstam, ja Jums ir:

- infekcija,
- tuberkuloze vai ja Jūs esat bijis ciešā kontaktā ar kādu, kam ir bijusi tuberkuloze,
- agrāk bijušas infekcijas, kas atkārtojas,

- ir ielānota vakcinācija.

Bērni un pusaudži

Riloncept Regeneron nav ieteicams bērniem, kuri ir jaunāki par 12 gadiem.

Citas zāles un Riloncept Regeneron

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Jums noteikti jāpastāsta ārstam, ja lietojat kādas no šīm zālēm:

- citas zāles, kas bloķē interleikīnu-1, piemēram, anakinru vai kanakinumabu;
- zāles, ko sauc par tumora nekrozes faktora (TNF) inhibitoriem (piemēram, etanerceptu, adalimumabu vai infliksimabu);
- jebkuras citas zāles, ko lieto hronisku slimību gadījumos, jo Riloncept Regeneron var ietekmēt to, kā aknas pārstrādā kādas zāles, piemēram, varfarīnu (asins šķidrīnātāju). Iespējams, ka ārstam vajadzēs Jums izdarīt dažas pārbaudes un pielāgot zāļu devu.

Grūtniecība un zīdīšanas periods

Riloncept Regeneron nav pārbaudīts grūtniecēm, un grūtniecības laikā to nevajadzētu lietot, ja vien nav absolūtas nepieciešamības. Jums nedrīkst iestāties grūtniecība un Jums jālieto pretapaugļošanās līdzekļi Riloncept Regeneron lietošanas laikā un vismaz sešas nedēļas pēc pēdējās devas. Ja Jums iestājusies grūtniecība vai ja domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Riloncept Regeneron lietošanas drošība zīdīšanas periodā nav zināma. Ja Jūs bērnu barojat ar krūti, pirms lietojat Riloncept Regeneron, konsultējieties ar savu ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Daži ar CAPS vai Riloncept Regeneron lietošanu saistīti simptomi, piemēram, griešanās sajūta (pazīstama kā vertigo), var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ja Jums ir griešanās sajūta, nevadiet transportlīdzekļus, neizmantojiet instrumentus un neapkalpoiet mehānismus, līdz atkal nejūtaties normāli.

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu, medmāsu vai farmaceitu.

3. Kā lietot Riloncept Regeneron

Vienmēr lietojiet šīs zāles saskaņā ar ārsta norādījumiem. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam vai farmaceitam.

Riloncept Regeneron ir paredzēts subkutānai lietošanai. Tas nozīmē, ka to injicē caur īsu adatu taukaudos tieši zem ādas.

Cik daudz Riloncept Regeneron jālieto

Pieaugušajiem (ieskaitot gados vecākus cilvēkus)

- Sākuma deva ir 2 injekcijas, katra pa 2 mililitriem (ml) šķīduma, ko ievada vienā dienā 2 dažādos ķermeņa apvidos.
- Pēc tās ieteicamā deva ir viena 2 ml injekcija, ko injicē vienu reizi nedēļā.

Pusaudžiem (no 12 līdz 17 gadu vecumam)

Deva būs atkarīga no pacienta ķermeņa svara, un katram pacientam tā būs atšķirīga. Ārsts pateiks, cik daudz zāļu jāinjicē.

- Sākuma deva ir no 4,4 miligramiem uz kilogramu ķermeņa svara līdz 320 miligramiem (mg), ko ievada kā vienu vai divas injekcijas.
- Pēc tam ieteicamā deva ir no 2,2 miligramiem uz kilogramu līdz 160 mg, ko ievada vienu reizi nedēļā vienā un tajā pašā nedēļas dienā.

Abos gadījumos ārsts aprēķinās atbilstošo injicējamo tilpumu. Rilonacept Regeneron devu, bērnam augot, iespējams, vajadzēs pielāgot. Pirms devas pielāgošanas konsultējieties ar ārstu.

Kā injicēt Rilonacept Regeneron

Rilonacept Regeneron injicē zem ādas (subkutāni). Pirmā Rilonacept Regeneron injekcija jāizdara apmācīta veselības aprūpes profesionāļa vadībā. Jūs vai Jūsu aprūpētāju pienācīgi apmācīs kā sajaukt pulveri (izšķīdināt, lai iegūtu šķīdumu), sagatavot devu un ievadīt injekciju.

Lūdzu, izlasiet sadaļu „NORĀDĪJUMI PAR RILONACEPT REGENERON PULVERA INJEKCIJU ŠĶĪDUMA PAGATAVOŠANAI LIETOŠANU” šīs instrukcijas beigās. Neskaidrību gadījumā vaicāciet ārstam vai farmaceitam.

Ja esat lietojis Rilonacept Regeneron vairāk nekā noteikts

Ja netīšām esat injicējis vairāk par Rilonacept Regeneron ieteikto devu, tūlīt sazinieties ar savu ārstu.

Ja esat aizmirsis lietot Rilonacept Regeneron

Ja esat izlaidis Rilonacept Regeneron devu un atceraties to dažu dienu laikā, injicējiet to, līdzko atceraties. Nākamā deva jāinjicē nākamajā reizē pēc noteiktā grafika. Neinjicējiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Neinjicējiet Rilonacept Regeneron biežāk kā vienu reizi nedēļā.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ja Rilonacept Regeneron lietošanas laikā novērojat kādu no tālāk minētajām nopietnām blakusparādībām, Jums tūlīt par to jāizstāsta savam ārstam.

- **Nopietnas infekcijas.** Uzreiz informējiet ārstu, ja laikā, kamēr saņemat Rilonacept Regeneron terapiju, Jums attīstās kādas infekcijas simptomi, piemēram:
 - drudzis, kas ilgst vairāk nekā 3 dienas, vai jebkādi citi, iespējams, ar infekciju saistīti simptomi, piemēram, ilgstošs klepus, ilgstošas galvassāpes vai lokalizēts apsārtums, siltums vai ādas pietūkums.

Ja Jums attīstās smaga infekcija, Rilonacept Regeneron terapija ir jāpārtrauc.

- **Alerģiskas reakcijas.** Ja Rilonacept Regeneron terapijas laikā Jums attīstās alerģiskas (paaugstinātas jutības) reakcijas (piemēram, spiedoša sajūta krūškurvī, sēkšana, apgrūtināta elpošana, izteikts reibonis vai apreibums, lūpu tūska vai izsitumi injekcijas laikā vai pēc tās), tad pārtrauciet Rilonacept Regeneron lietošanu un tūlīt izstāstiet par to savam ārstam.

Loti biežas blakusparādības (ietekmē 1 vai vairākus lietotājus no 10)

- Reakcijas injekcijas vietā (piemēram, apsārtums, pietūkums, niezēšana un zilumi injekcijas vietā).
- Augšējo elpceļu infekcija.
- Deguna blakusdobumu infekcija.
- Galvassāpes.

Biežas blakusparādības (ietekmē 1 līdz 10 lietotājus no 100)

- Vīrusu infekcija.
- Bronhīts.
- Ādas, acu vai ausu infekcijas.

- Nogurums (nespēks).
- Paaugstināts asinsspiediens.
- Pneimonija.
- Kuņģa/zarnu infekcija.
- Reibonis.
- Pietvīkums.
- Alerģiska reakcija.
- Nemiers.
- Nespēja iemigt (bezmiegs).

Retākas blakusparādības (ietekmē 1 līdz 10 lietotājus no 1000)

- Meningīts.
- Acs iekaisums (irīts).

Var rasties izmaiņas holesterīna līmenī asinīs un asinsainā. To uzraudzīs Jūsu ārsts.

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas.

5. Kā uzglabāt Rilonacept Regeneron

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un uz flakona etiķetes pēc „Der.līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

Flakonus uzglabāt ārējā iepakojuma kartona kārbā. Sargāt no gaismas.

Rilonacept Regeneron šķīdumu vislabāk ir lietot uzreiz pēc sagatavošanas, jo tas nesatur konservantus. Ja vajadzīgs, zāles drīkst glabāt istabas temperatūrā, taču tās ir jāizlieto 3 stundu laikā pēc sajaukšanas.

Šķīdums ir viskozs, dzidrs, no bezkrāsaina līdz gaiši dzeltenai krāsai. Pirms injicēšanas rūpīgi jāpārbauda, vai šķīdums nav mainījis krāsu un vai tajā nav kādas daļiņas. Ja šķīdums ir mainījis krāsu vai tajā ir kādas daļiņas, to lietot nedrīkst.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiert farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Rilonacept Regeneron satur

- Aktīvā viela ir rilonacepts. Katrā pulvera flakonā ir 220 mg rilonacepta. Pēc izšķīdināšanas katrā šķīduma mililitrā ir 80 mg rilonacepta.
- Citas pulvera sastāvdaļas ir glicīns, arginīna hidrohlorīds, histidīns, histidīna hidrohlorīda monohidrāts, polietilēnglikols 3350 un saharoze. Šķīdinātājs ir ūdens injekcijām.

Riloncept Regeneron ārējais izskats un iepakojums

- Riloncept Regeneron ir pieejams pulvera veidā injekciju šķīduma pagatavošanai stikla flakonā. Pulveris ir no baltas līdz dzeltenbaltai krāsai.
- Šķīdinātājs ir pieejams 5 ml caurspīdīgas plastmasas flakonā, kas satur 5 ml ūdens injekcijām. Šķīdinātājs ir bezkrāsains šķidrums.

Katrā iepakojumā ir:

4 flakoni ar pulveri injekciju šķīduma pagatavošanai,
4 flakoni ar šķīdinātāju,
8 vienreizējās lietošanas 3 ml šļirces,
8 vienreizējās lietošanas 27 G izmēra ½ collu (13 mm) garas adatas.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Regeneron UK Limited
40 Bank Street
E14 5DS London
Lielbritānija

Ražotājs

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Šīm zālēm piešķirta „apstiprinājumu ar nosacījumiem”. Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm.

Eiropas Zāļu aģentūra vismaz reizi gadā pārbauda visu jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjaunina šo lietošanas instrukciju.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

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

Šī lietošanas instrukcija ir pieejama visās ES/EEZ valodās Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

NORĀDĪJUMI PAR RILONACEPT REGENERON PULVERA INJEKCIJU ŠĶĪDUMA PAGATAVOŠANAI LIETOŠANU

Skatīt arī 3. sadaļu „Kā injicēt Rilonacept Regeneron”.

Pirms sākat, izlasiet visus norādījumus.

Nepieciešamais aprīkojums

Katrā Rilonacept Regeneron devas iepakojumā ir šādi priekšmeti:

- 8 sterilas vienreizējās lietošanas 3 ml šļirces;
- 8 sterilas vienreizējās lietošanas adatas (27 G izmēra ½ collu (13 mm) garas);
- 4 flakoni ar Rilonacept Regeneron pulveri;
- 4 flakoni ar sterilu ūdeni (šķīdinātāju).

Aptiekā Jums jāiegādājas materiāli, kas nav Rilonacept Regeneron devas iepakojumā:

- spirtoti tamponi,
- marles tamponi,
- necaurdurams trauks izlietoto adatu, šļirču un flakonu savākšanai.

Par šiem materiāliem jautājiēt farmaceitam.

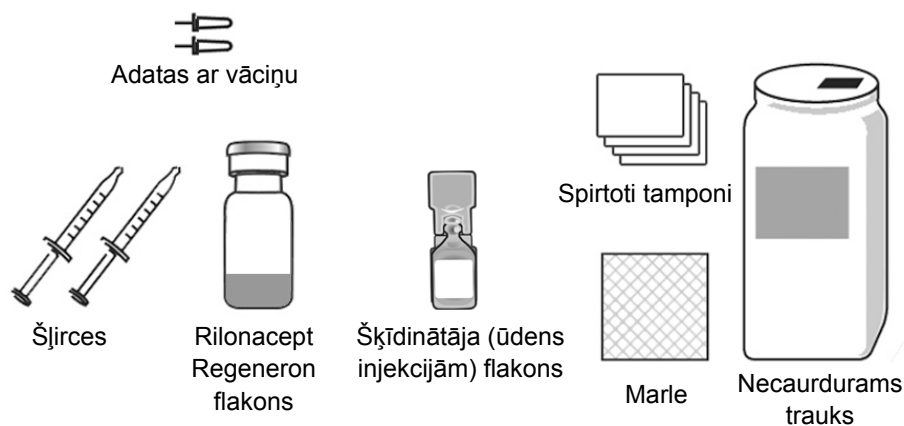
Vispārīgi norādījumi par Rilonacept Regeneron injicēšanu

- Pārbaudiet uz Rilonacept Regeneron kastītes un flakona norādīto derīguma termiņu (mēnesi un gadu). Tas norādīts uz flakona etiķetes un uz kastītes pēc „Der.līdz”. Nelietojiet Rilonacept Regeneron pēc derīguma termiņa beigām. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Ar rokām neaiztieciat adatas un Rilonacept Regeneron flakona gumijas aizbāzni. Ja tomēr pieskaraties gumijas aizbāznim, notīriet to ar jaunu spirtoto tamponu.
- Ja pieskaraties adatai vai adata saskaras ar kādu virsmu, visu šļirci izmetiet necaurduramajā traukā un ņemiet jaunu šļirci.
- Nelietojiet adatas un šļirces atkārtoti.
- Lai neiedurtu sev vai kādam citam ar adatu, ļoti svarīgi katru šļirci līdz ar tās adatu tūlīt pēc lietošanas izmest necaurduramajā traukā. **Necentieties atkārtoti uzlikt adatai uzgali**.

1. SOLIS: sagatavošanās injekcijai

1. Kārtīgi nomazgājiet rokas.
2. Uz tīras, līdzenas virsmas nolieciet šādas lietas (sk. 1. attēlu):
 - 2 sterilas vienreizējas lietošanas 3 ml šļirces:
 - vienu izmanto sterila ūdens (šķīdinātāja) pievienošanai Rilonacept Regeneron pulverim,
 - vienu izmanto injicēšanai;
 - 2 sterilas vienreizējas lietošanas adatas (27 G izmēra ½ collu (13 mm) garas):
 - vienu izmanto sterila ūdens (šķīdinātāja) pievienošanai Rilonacept Regeneron pulverim,
 - vienu izmanto injicēšanai;
 - 1 flakonu ar Rilonacept Regeneron pulveri;
 - 1 flakonu ar sterilu ūdeni (šķīdinātāju);
 - 3 spirtotus tamponus,

- 1 marles tamponu,
- 1 necaurduramu trauku izlietoto adatu, šļirču un flakonu savākšanai.



1. attēls

2. SOLIS: Rilonacept Regeneron pulvera flakona sagatavošana

1. Noņemiet Rilonacept Regeneron flakona plastmasas vāciņu.
2. Notīriet Rilonacept Regeneron flakona augšgalu ar jaunu, iepriekš nelietotu spirtoto tamponu, slaukot to vienā virzienā ap augšgalu.
3. Nolieciet flakonu malā.

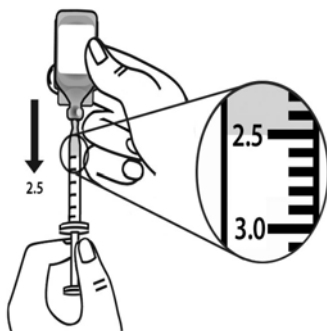
3. SOLIS: šļirces piepildīšana ar sterilu ūdeni injekcijām (šķīdinātāju)

1. Nolauciet flakona, kas satur sterilu ūdeni injekcijām (šķīdinātāju), plastmasas vāciņu.
2. Atveriet 27 G izmēra adatas apvalku, pavelkot aiz cilpiņām. Adata ar vāciņu nolieciet uz tīras virsmas. Atveriet šļirces apvalku, pavelkot aiz cilpiņām.
3. Sterilā ūdens flakona atsegto galu pievienojiet šļirces galam, šļirci uzgriežot flakonam ar sterilu ūdeni (šķīdinātāju) (sk. 2. attēlu).



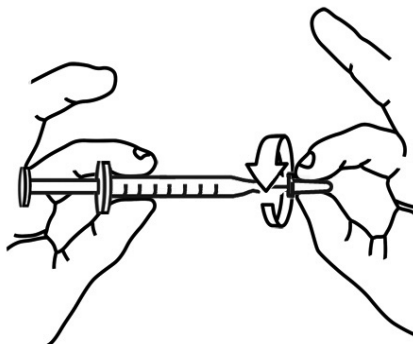
2. attēls

4. Ar vienu roku turiet flakonu ar sterilu ūdeni (šķīdinātāju) un ar otru roku šļirci. Uzmanīgi apgrieziet flakonu otrādi. Šļirci turot acu augstumā, lēni atvelciet šļircs virzuli līdz 2,5 ml atzīmei, lai sterilais ūdens (šķīdinātājs) no flakona ieplūstu šļircē (sk. 3. attēlu).



3. attēls

5. Atvienojiet flakonu no šļircs. Ar vienu roku turiet šļircs korpusu un ar otru roku griežot uzlieciet šļircs galam 27 G izmēra adatu, līdz tā cieši ieguļ (sk. 4. attēlu).



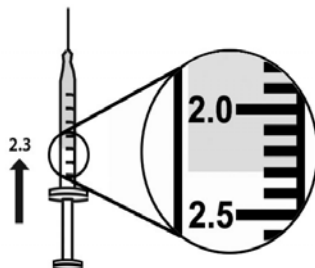
4. attēls

6. Šļirci pagriežiet tā, lai adata būtu vērsta taisni uz augšu. Adata vāciņu noņemiet taisnā virzienā. Noņemot, negriežiet adatu vai vāciņu. Viegli uzsitiet pa šļirci, līdz gaisa burbuļi uzpeld augšā (sk. 5. attēlu).



5. attēls

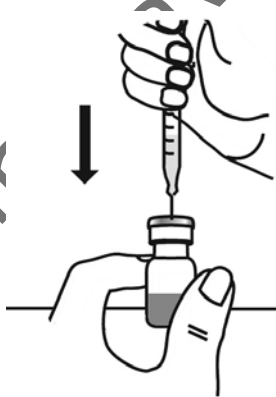
7. Pagrieziet šļirci un adatu pavērstu taisni augšup. Sterilajam ūdenim jābūt līdz 2,3 ml atzīmei (sk. 6. attēlu). Ja šļircē ir vairāk sterilā ūdens, nospiediet šļirces virzuli, lai izspiestu sterilo ūdeni, līdz ūdens sasniedz 2,3 ml atzīmi.



6. attēls

4. SOLIS: Rilonacept Regeneron pulvera izšķīdināšana ar sterilu ūdeni injekcijām (šķīdinātāju)

1. Ar vienu roku novietojiet Rilonacept Regeneron pulvera flakonu uz cietas virsmas un turiet to.
2. Ar otru roku paņemiet šļirci ar sterilo ūdeni (šķīdinātāju) un lēnām dūriet adatu taisni cauri Rilonacept Regeneron pulvera flakona gumijas aizbāžņa centram. Visu laiku spiediet šļirces virzuli lejup, lai sterila ūdens (šķīdinātājs) no šļirces plūstu flakonā (sk. 7. attēlu).

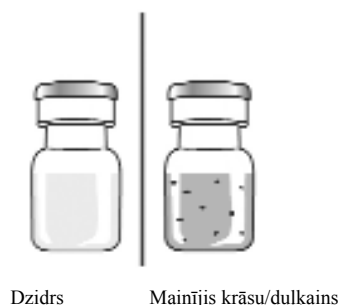


7. attēls

3. Izvelciet šļirci un adatu no aizbāžņa un izmetiet šļirci līdz ar adatu un sterila ūdens (šķīdinātāja) flakonu necaurduramajā traukā. Nemēģiniet uzlikt atpakaļ adatas vāciņu.
4. Flakonu ar pulveri un sterila ūdens (šķīdinātāja) maisījumu ar īkšķi un pirkstu flakona augšā un apakšā turiet slīpi (ne vertikāli) un ātri kratiet flakonu uz priekšu un atpakaļ (no vienas puses uz otru) apmēram 1 minūti.
5. Nolieciet flakonu atpakaļ uz galda un ļaujiet nostāvēties apmēram 1 minūti.
6. Pārbaudiet, vai flakonā nav daļiņu vai neizšķīdušu pulvera kunkuļu.
7. Ja pulveris nav pilnībā izšķīdis, ātri kratiet flakonu uz priekšu un atpakaļ vēl 30 sekundes. Ļaujiet flakonam nostāvēties apmēram 1 minūti.

8. Atkārtojiet 7. punktā norādīto tik ilgi, kamēr pulveris ir pilnībā izšķīdis, un šķīdums ir dzidrs.
9. Izšķīdušajam Rilonacept Regeneron šķīdumam jābūt biežam, dzidram šķidrumam – no bezkrāsaina līdz gaiši dzeltenam. Nelietojiet šķīdumu, ja tas ir mainījis krāsu, ir duļķains vai tajā ir mazas daļiņas (sk. 8. attēlu).

PIEZĪME. Par katru gadījumu, kad izšķīdinātais Rilonacept Regeneron ir mainījis krāsu vai satur daļiņas, ziņojiet farmaceitam.

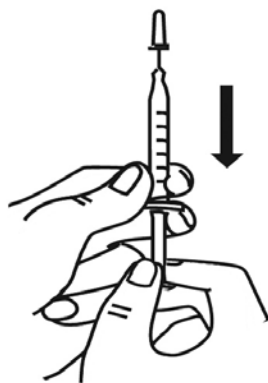


8. attēls

10. Vislabāk ir pāriet uz nākamo soli un injicēt zāles uzreiz pēc Rilonacept Regeneron pulvera izšķīdināšanas sterilajā ūdenī (šķīdinātājā). Ja vajadzīgs, zāles drīkst glabāt istabas temperatūrā (no 20 līdz 25°C) ne ilgāk kā 3 stundas. Uzglabājiēt Rilonacept Regeneron tumšā vietā.

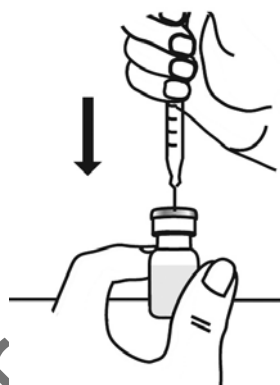
5. SOLIS: injekcijas sagatavošana

1. Novietojiet flakonu ar šķīdumu uz cietas virsmas un flakona augšgalu noslaukiet ar jaunu spirtoto tamponu.
2. Atveriet iepakojumu ar jaunu, sterilu vienreizējas lietošanas adatu. Atveriet iepakojumu ar jaunu, sterilu vienreizējas lietošanas šļirci. Stingri pievienojiet adatu šļircei, nenotņemot adatas vāciņu.
3. Turiet šļirci taisni acu augstumā. Paturot uzliktu šļirces uzgali, atvelciet šļirces virzuli līdz atzīmei, kas atbilst šķīduma tilpumam, kādu ārsts parakstījis injicēšanai, piepildot šļirci ar gaisu (sk. 9. attēlu).



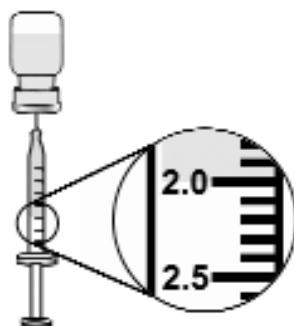
9. attēls

4. Noņemiet adatas vāciņu un raugieties, lai nepieskartos adatai. Novietojiet flakonu uz cietas virsmas un lēnām duriel adatu taisni cauri aizbāznim. Nospiediet virzuli un ievadiet visu gaisu flakonā (sk. 10. attēlu).



10. attēls

5. Ar vienu roku turot flakonu un ar otru roku šļirci, uzmanīgi pavērsiet flakonu otrādi, lai adata būtu vērsta taisni uz augšu. Turiet flakonu acu augstumā.
6. Turiet adatas galu šķidrumā un lēnām velciet virzuli uz leju līdz atzīmei uz šļirces, kas atbilst zāļu tilpumam, kādu parakstījis ārsts (sk. 11. attēlu).



11. attēls

7. Uzsitiet pa šļirci, līdz gaisa burbuļi uzpeld augšā. Pēc tam lēnām un uzmanīgi stumiet virzuli, lai caur adatu izplūstu viss gaiss.
8. Pārliecinieties, vai šļircē ir ārsta parakstītais zāļu daudzums.
9. Izmetiet flakonu necaurduramajā traukā, pat ja tajā vēl ir palikušas zāles. Neizmantojiet Riloncept Regeneron flakonus vairāk nekā vienu reizi.
10. Turiet rokā injicēšanai sagatavoto šļirci un adatu. Nepieskarieties adatai ar rokām un neļaujiet tai saskarties ar kādu virsmu. Injicējiet kā norādīts 6. solī.

6. SOLIS: injicēšana

1. Riloncept Regeneron injicē audos tieši zem ādas slāņiem. Tām nav paredzētas injicēšanai muskulī, vēnā vai artērijā.

Kur injicēt

Lai saglabātu veselu ādu, katru reizi jāinjicē citā vietā.

Injekcijas vietas mainīšana palīdz novērst iekaisumu un ļauj zālēm labāk uzsūkties. Ja Jums ir jautājumi par injekcijas vietas mainīšanu, jautājiet savam ārstam.

- Neinjicējiet sāpīgā, apsārtušā vai cietā ādā. Ja kāda vieta ir sāpīga vai šķiet cieta, kamēr sāpīgums vai „sacietējums” nav izzudis, injekcijai izvēlieties citu vietu.
- Izstāstiet ārstam par visām ādas reakcijām, tai skaitā par apsārtumu, pietūkumu vai sacietējumu.

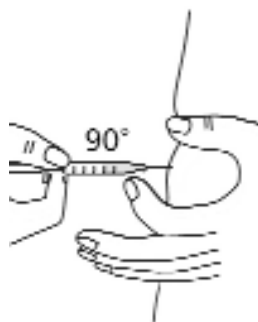
Vietas, kurās drīkst injicēt Riloncept Regeneron, ir vēdera kreisā un labā puse un kreisais un labais augšstilbs. Ja injekciju Jums izdara kāds cits, injicēt drīkst arī kreisajā un labajā augšdelmā (skatīt attēlu). Neinjicējiet 5 cm diametrā ap nabu.)



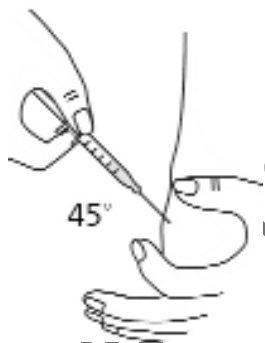
12. attēls

2. Izvēlieties vietu injekcijai. Notīriet šo vietu ar jaunu spirtoto tamponu ar aplveida kustībām. Sāciet no izvēlētajās vietas vidus uz ārpusi. Ļaujiet spirtam pilnībā nožūt. Šo vietu pirms injekcijas vairs neaiztieci.
3. Turiet šļirci vienā rokā kā zīmuli.

4. Ar otru roku viegli saspiediet ādas kroku ap vietu, ko notīrījāt injicēšanai.
5. Ar zibenīgu kustību, līdzīgi kā metot šautriņu, ieduriet adatu taisni ādā (90° leņķī) (sk. 13.a attēlu). Durot adatu ādā, nospiediet virzuli. Maziem bērniem un cilvēkiem, kam ir maz zemādas tauku, šļirce un adata, iespējams, jātur 45° leņķī (sk. 13.b attēlu).



13.a attēls (pieaugušajiem)



13.b attēls (mazi bērni, vāji pacienti)

6. Pēc tam, kad adata ir pilnībā ievadīta ādā, atbrīvojiet saspiesto ādu.
7. Ar brīvo roku turiet šļirci pie tās pamatnes. Uzmanīgi pavelciet virzuli uz āru. Ja šļircē iekļūst asinis, adata ir iedūrusies asinsvadā. Izvelciet adatu, izmetiet šļirci un adatu. Sāciet vēlreiz ar „1. SOLIS: sagatavošanās injekcijai”, ņemot jaunu komplektu.
8. Ja asinis neparādās, lēni, vienmērīgi nospiežot virzuli līdz galam, injicējiet visas šļircē esošās zāles. Visas devas injicēšana var ilgt līdz 30 sekundēm.
9. Izvelciet adatu no ādas un uzlieciet uz injekcijas vietas un vairākas sekundes paturiet sterilu marli.
10. Neuzlieciet adatai atpakaļ vāciņu. Izmetiet flakonus, izmantotās šļirces un adatas necaurduramajā traukā. Neiztukšojiet un nelietojiet trauku atkārtoti. Neizmetiet flakonus, adatas un šļirces kopā ar sadzīves atkritumiem.
11. Uzglabājiet necaurduramo trauku bērniem nepieejamā vietā. Kad trauks ir piepildīts līdz apmēram divām trešdaļām, iznīciniet to, kā norādījis ārsts vai farmaceits.
12. Izmantotos spirtotos tamponus var izmest kopā ar sadzīves atkritumiem.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai medicīnas vai veselības aprūpes speciālistiem, un tā ir noplēšama lapiņa:

Indikācija

Rilonacept Regeneron ir indicēts ar kriopirīnu saistītu periodisku sindromu (CAPS) ārstēšanai ar smagiem simptomiem, to skaitā ģimenes aukstuma autoiekaisuma sindromu (FCAS) un Makla un Velsa sindromu (MWS), pieaugušajiem un bērniem no 12 gadu vecuma.

Devas

Pieaugušajiem

Ārstēšana pieaugušajiem jāsāk ar 320 mg trieciendevu. Pēc tam reizi nedēļā jāinjicē 160 mg deva. Rilonacept Regeneron nedrīkst ievadīt biežāk nekā vienu reizi nedēļā.

Bērniem (no 12 līdz 17 gadu vecumam)

Ārstēšana jāsāk ar trieciendevu no 4,4 mg/kg līdz maksimāli 320 mg. Pēc tam reizi nedēļā jāinjicē no 2,2 mg/kg līdz maksimāli 160 mg (sk. 1. tabulu) liela deva. Bērniem augot, devas ir jāpielāgo. Pacientam vai aprūpētājam jāiesaka, lai pirms devas pielāgošanas sazinās ar ārstējošo ārstu. Pieredze lietošanai bērniem ir ierobežota. CAPS klīniskajā pētījumā 8 pusaudži vecumā no 12 līdz 17 gadiem tika ārstēti līdz pat 18 mēnešiem.

Bērniem (līdz 12 gadu vecumam)

Datu par Rilonacept Regeneron lietošanu bērniem ar CAPS līdz 12 gadu vecumam nav, tādēļ to neiesaka lietot bērniem šajā vecuma grupā.

Gados vecākiem pacientiem (no 65 gadu vecuma)

Kā izriet no pieejamiem datiem, devas pielāgošana vecākiem pacientiem nav nepieciešama. Tomēr klīniskā pieredze pacientiem pēc 65 gadu vecuma ir ierobežota, tādēļ ieteicama piesardzība.

Nieru darbības traucējumi

Devas pielāgošana pacientiem ar viegliem, vidējiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem vai nieru slimību pēdējā stadijā nav nepieciešama. Tomēr klīniskā pieredze šādiem pacientiem ir ierobežota.

Aknu darbības traucējumi

Rilonacept Regeneron nav pētīts pacientiem ar aknu darbības traucējumiem.

Lietošanas veids

Rilonacept Regeneron paredzēts tikai subkutānai lietošanai. Tas nav paredzēts intravenozai vai intramuskulārai lietošanai.

Pieaugušo trieciendeva jāievada vienā dienā ar divām 2 ml subkutānām injekcijām (kopā 320 mg rilonacepta) dažādās injekcijas vietās. Turpmākās devas ievada vienreiz nedēļā kā divas 2 ml (kopā 160 mg rilonacepta) subkutānas injekcijas.

Bērniem devu ievada kā vienu vai (trieciendevu) divas subkutānas injekcijas, vienas injekcijas maksimālais tilpums 2 ml.

Ērtības labad atbilstošais iknedēļas injekcijas devas tilpums bērniem ir norādīts 1. tabulā.

1. tabula. Riloncept Regeneron devas tilpums (pēc izšķīdināšanas) pēc ķermeņa svara bērniem vecumā no 12 līdz 17 gadiem.

Svars (kg)	Devas tilpums (ml)
no 23,6 līdz 27,2	0,7
no 27,3 līdz 30,8	0,8
no 30,9 līdz 34,4	0,9
no 34,5 līdz 38,1	1
no 38,2 līdz 41,7	1,1
no 41,8 līdz 45,4	1,2
no 45,5 līdz 49,0	1,3
no 49,1 līdz 52,6	1,4
no 52,7 līdz 56,3	1,5
no 56,4 līdz 59,9	1,6
no 60,0 līdz 63,5	1,7
no 63,6 līdz 67,2	1,8
no 67,3 līdz 70,8	1,9
no 70,9 un vairāk	2

Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

Flakonus uzglabāt ārējā iepakojuma kartona kārbā. Sargāt no gaismas.

Ja vajadzīgs, sagatavotās zāles drīkst glabāt istabas temperatūrā, taču tās ir jāizlieto trīs stundu laikā pēc izšķīdināšanas, jo nesatur konservantus.

Norādījumi par izšķīdināšanu un lietošanu

Norādījumi par izšķīdināšanu

Pirms ievadīšanas Riloncept Regeneron pulveris jāizšķīdina 2,3 ml šķīdinātāja (ūdenī injekcijām), izmantojot aseptisku tehniku.

2,3 ml šķīdinātāja jāatvelk no šķīdinātāja flakona, kas tieši pievienots 3 ml šļircei, un pēc tam jāinjicē pulvera flakonā, izmantojot 27 G izmēra ½ collu (13 mm) garu adatu (lai iegūtu 2,75 ml gatava šķīduma). Šķīdināšanai izmantotā adata un šļirce ir jāizmet, to nedrīkst izmantot subkutānām injekcijām. Pēc šķīdinātāja pievienošanas flakona saturs jāsaļauc, to kratot apmēram vienu minūti, pēc tam vienu minūti tas jānostādina. Iegūtais 80 mg/ml šķīdums ir pietiekams, lai iegūtu līdz 2 ml tilpuma subkutānai ievadīšanai.

Iegūtais šķīdums ir viskozs, dzidrs, no bezkrāsaina līdz gaiši dzeltenai krāsai. Pirms injicēšanas rūpīgi jāpārbauda, vai iegūtais šķīdums nav mainījis krāsu un vai tajā nav kādas daļiņas. Ja šķīdums ir mainījis krāsu un vai tajā ir kādas daļiņas, to lietot nedrīkst.

Norādījumi par lietošanu

Ieteicamais devas tilpums – līdz 2 ml (160 mg) šķīduma, izmantojot aseptisku tehniku, jāatvelk ar jaunu 27 G izmēra ½ collu (13 mm) garu adatu, ko pievieno jaunai 3 ml šļircei, kas paredzēta subkutānai injekcijai.

Subkutānās injekcijas vietas, piemēram, vēders, augšstilbs vai augšdelms, ir jāmaina. Nedrīkst injicēt vietās, kur ir zilumi vai kuras ir apsārtušas, sāpīgas vai cietas.

Pirmo reizi pacients pats vai tā aprūpētājs Rilonaccept Regeneron drīkst ievadīt apmācīta veselības aprūpes profesionāļa vadībā. Lai turpmāk pacienti paši varētu ievadīt sev zāles, viņiem jāsniedz attiecīgi norādījumi par pareizu injicēšanas metodi un jāpārliecinās, ka viņi to prot izmantot.

Atkritumu likvidēšana

Katrs flakons jāizmanto tikai vienai devai. Pēc šķīduma atvilkšanas flakons jāiznīcina.

Pacienti vai viņu aprūpētāji ir jāinstruē par flakonu, adatu un šļirču atbilstošu iznīcināšanas kārtību.

Zāles vairs nav reģistrētas