

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rilonacept Regeneron 80 mg/ml poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon met poeder bevat 220 mg rilonacept. Na reconstitutie bevat elke ml oplossing 80 mg rilonacept.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

Het poeder is wit tot gebroken wit.

Het oplosmiddel is een transparante kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Rilonacept Regeneron is geïndiceerd voor het behandelen van cryopyrine-geassocieerde periodieke syndromen (CAPS) met ernstige symptomen, inclusief familiair koud auto-inflammatoir syndroom (FCAS) en syndroom van Muckle-Wells (MWS), bij volwassenen en kinderen van 12 jaar en ouder.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling dient geïnitieerd en gemonitord te worden door een specialist met ervaring in de diagnose en behandeling van CAPS.

Na een goede training in de correcte injectietechniek kunnen patiënten zich zelf injecteren met Rilonacept Regeneron wanneer hun arts bepaalt dat dit mogelijk is en waar nodig met medische follow-up.

Dosering

Volwassenen

De behandeling van volwassenen dient geïnitieerd te worden met een laaddosis van 320 mg. De dosering dient te worden voortgezet met eens per week een injectie van 160 mg. Rilonacept Regeneron dient niet vaker dan eens per week te worden gegeven.

Pediatrische populatie (12 tot 17 jaar oud)

De behandeling dient te worden geïnitieerd met een laaddosis van 4,4 mg/kg, tot maximaal 320 mg. De dosering dient te worden voortgezet met eens per week een injectie van 2,2 mg/kg, tot maximaal 160 mg (zie Tabel 1). De dosering voor kinderen dient te worden aangepast naarmate het kind groeit. Men dient de patiënt of verzorger te adviseren met de behandelend arts te overleggen alvorens de dosis aan te passen. De ervaring bij kinderen is beperkt. Tijdens het klinisch programma voor CAPS werden 8 adolescenten van 12-17 jaar gedurende maximaal 18 maanden behandeld.

Pediatrische populatie (tot 12 jaar oud)

Er is geen relevante informatie voor het gebruik van Rilonacept Regeneron bij kinderen met CAPS jonger dan 12 jaar, daarom wordt het afgeraden voor gebruik bij deze leeftijdsgroep.

Ouderen (65 jaar of ouder)

Beschikbare gegevens geven aan dat dosisaanpassing op basis van gevorderde leeftijd niet nodig is. De klinische ervaring met patiënten boven de 65 jaar is echter beperkt, daarom is voorzichtigheid geboden (zie rubriek 5.1).

Nierfunctiestoornis

Aanpassing van de dosis is niet nodig voor patiënten met een milde, matige of ernstige nierfunctiestoornis of nierziekte in het eindstadium. De klinische ervaring met dergelijke patiënten is echter beperkt.

Leverfunctiestoornis

Rilonacept Regeneron is niet bestudeerd bij patiënten met leverfunctiestoornis.

Wijze van toediening

Rilonacept Regeneron is uitsluitend voor subcutaan gebruik. Het is niet bedoeld voor intraveneus of intramusculair gebruik.

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

De laaddosis voor volwassenen dient te worden toegediend als twee subcutane injecties van 2 ml (in totaal 320 mg rilonacept) op dezelfde dag op verschillende plaatsen gegeven. De volgende doses worden eens per week toegediend als subcutane injectie van 2 ml (160 mg rilonacept).

Voor pediatrische patiënten wordt de dosis toegediend als één of twee (voor laaddosis) subcutane injecties met een maximaal injectievolume van 2 ml in een enkele injectie.

Voor het gemak wordt het overeenkomende dosisevolume voor wekelijkse injectie bij pediatrische patiënten getoond in de onderstaande Tabel 1.

Tabel 1: Rilonacept Regeneron dosisevolume (na reconstitutie) per lichaamsgewicht voor pediatrische patiënten in de leeftijd van 12-17 jaar

Gewichtsbereik (kg)	Dosisevolume (ml)
23,6 tot 27,2	0,7
27,3 tot 30,8	0,8
30,9 tot 34,4	0,9
34,5 tot 38,1	1
38,2 tot 41,7	1,1
41,8 tot 45,4	1,2
45,5 tot 49,0	1,3
49,1 tot 52,6	1,4
52,7 tot 56,3	1,5
56,4 tot 59,9	1,6
60,0 tot 63,5	1,7
63,6 tot 67,2	1,8
67,3 tot 70,8	1,9
70,9 of meer	2

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor rilonacept of voor een van de hulpstoffen.
Actieve, ernstige infecties (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Ernstige infecties

Blokkade van interleukine-1 (IL-1) kan de immuunrespons op infecties belemmeren. Ernstige, levensbedreigende infecties zijn soms gerapporteerd bij patiënten die Rilonacept Regeneron gebruiken.

In een open-label verlengingsonderzoek ontwikkelde één patiënt bacteriële meningitis en overleed. Men dient met Rilonacept Regeneron te stoppen wanneer een patiënt een ernstige infectie ontwikkelt. Behandeling dient niet te worden geïnitieerd bij patiënten met een actieve of chronische infectie (zie rubriek 4.3) en artsen dienen voorzichtig te zijn met het toedienen van Rilonacept Regeneron aan patiënten met een voorgeschiedenis van recidiverende infecties of met onderliggende condities die hen vatbaar maken voor infecties.

Daar Rilonacept Regeneron een inflammatoire respons onderdrukt, is waakzaamheid geboden bij het uitsluiten van onderliggende infectie bij patiënten die zich onwel voelen.

Tumornecrosefactorremmers (TNF-remmers) zijn in verband gebracht met een verhoogd risico van reactivering van latente tuberculose (TB). Het is niet bekend of het gebruik van IL-1-remmers zoals rilonacept het risico van reactivering van TB of opportunistische infecties verhoogt. Alvorens te starten met de behandeling met Rilonacept Regeneron, dienen alle patiënten te worden geëvalueerd op zowel actieve als inactieve (latente) tuberculose.

Niet aanbevolen combinaties

De combinatie van Rilonacept Regeneron met TNF-remmers is niet geëvalueerd in klinische onderzoeken. Een verhoogde incidentie van ernstige infecties is in verband gebracht met toediening van een andere IL-1-remmer in combinatie met een TNF-remmer.

Rilonacept Regeneron dient niet te worden gebruikt met TNF-remmers in verband met een verhoogd risico van ernstige infecties (zie rubriek 4.5).

Het gelijktijdige gebruik van Rilonacept Regeneron met andere IL-1-remmers wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Overgevoeligheid

Hoewel overgevoeligheidsreacties in verband met behandeling met Rilonacept Regeneron niet werden gezien in het initiële klinische programma, dient, wanneer een overgevoeligheidsreactie optreedt, onmiddellijk en permanent gestopt te worden met toediening en passende behandeling geïnitieerd.

Het risico op ernstige overgevoeligheidsreacties, dat niet ongewoon is voor injecteerbare proteïnen, kan niet worden uitgesloten (zie rubriek 4.3).

Immunogeniciteit

Antilichamen gericht tegen de receptordomeinen van rilonacept werden gevonden door middel van een ELISA-assay bij 35% van de patiënten (19 van de 55) die gedurende 6 weken werden behandeld in het klinische onderzoek. Er was geen correlatie van antilichaamactiviteit met klinische werkzaamheid of veiligheid.

Neutropenie

Neutropenie (absolute neutrofielentelling [ANC] $< 1,5 \times 10^9/l$) werd vaak bij een ander geneesmiddel dat IL-1 remt waargenomen in een andere patiëntenpopulatie (reumatoïde artritis) dan CAPS. Neutropenie werd vaak opgemerkt bij patiënten met reumatoïde artritis (geen goedgekeurd gebruik) die subcutaan Rilonacept Regeneron kregen toegediend in klinische onderzoeken. Geen van deze patiënten had ernstige infecties in verband met de neutropenie. Hoewel neutropenie zelden werd opgemerkt bij CAPS-patiënten, zijn de bestudeerde aantallen klein. Behandeling met Rilonacept Regeneron dient niet te worden geïnitieerd bij patiënten met neutropenie. Het is raadzaam dat

neutrofielentellingen worden bepaald alvorens de behandeling te initiëren, na 1 tot 2 maanden en periodiek daarna tijdens de behandeling met Rilonacept Regeneron. Wanneer een patiënt neutropenisch wordt, dient de ANC nauwlettend gecontroleerd en dient stoppen met de behandeling overwogen te worden.

Maligne tumoren

De invloed van behandeling met Rilonacept Regeneron op de ontwikkeling van maligne tumoren is niet bekend. Behandeling met immunosuppressiva, inclusief Rilonacept Regeneron, kan echter resulteren in een verhoging van het risico van maligne tumoren.

Vaccins

Levende vaccins mogen niet gelijktijdig met Rilonacept Regeneron worden gegeven (zie rubriek 4.5). Voorafgaand aan het initiëren van behandeling met Rilonacept Regeneron, dienen volwassen en pediatrische patiënten alle aanbevolen passende vaccinaties toegediend te krijgen, inclusief pneumokokkenvaccin en gedeactiveerd influenzavaccin.

Veranderingen in het lipidenprofiel

Patiënten dienen te worden gemonitord op veranderingen in hun lipidenprofielen en indien nodig medisch behandeld te worden (zie rubriek 4.8).

Mutatie in NLRP3-gen

Bij alle proefpersonen in de klinische trials was sprake van een bevestigde mutatie in het NLRP3-gen. De werkzaamheid werd niet geëvalueerd bij patiënten zonder een bevestigde NLRP3-genmutatie.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

De gelijktijdige toediening van Rilonacept Regeneron met ongeacht welke TNF-remmer wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4), omdat een verhoogde incidentie van ernstige infecties in verband is gebracht met toediening van een andere IL-1-blokker in combinatie met TNF-remmers.

De gelijktijdige toediening van Rilonacept Regeneron met andere IL-1-remmers is niet bestudeerd en wordt daarom niet aanbevolen.

De vorming van CYP450-enzymen wordt onderdrukt door stijging van de cytokinenspiegels tijdens chronische ontsteking. Daarom wordt niet verwacht dat voor een molecuul dat aan IL-1 bindt, zoals rilonacept, de vorming van CYP450-enzymen genormaliseerd zou kunnen worden. Dit is klinisch relevant voor CYP450-substraten met een smalle therapeutische index, waar de dosis individueel wordt aangepast (bijv. warfarine). Na initiëring van Rilonacept Regeneron bij patiënten die worden behandeld met dit type geneesmiddelen, dient therapeutisch monitoren van het effect of plasmaspiegels te worden uitgevoerd en moet de individuele dosis van het geneesmiddel mogelijk naar behoefte worden aangepast.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de effecten van vaccinatie met levend vaccin of de secundaire transmissie van infectie door levende vaccins bij patiënten die Rilonacept Regeneron gebruiken. Daarom dienen levende vaccins niet gelijktijdig met Rilonacept Regeneron te worden gegeven, tenzij de voordelen duidelijk groter zijn dan de risico's. Wanneer vaccinatie met levende vaccins is geïndiceerd na aanvang van de behandeling met Rilonacept Regeneron, wordt aanbevolen ten minste tot 6 weken na de laatste injectie met Rilonacept Regeneron en vóór de volgende te wachten (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van rilonacept bij zwangere vrouwen. Er zijn onderzoeken uitgevoerd naar reproductieve toxiciteit bij dieren en die hebben geen effecten getoond op de vruchtbaarheid of de foetale morfologie; een onderzoek onder drachtige apen heeft echter verlaagde oestrogenspiegels aangetoond (zie rubriek 5.3). Het risico voor de foetus/moeder is niet bekend. Vrouwen dienen effectieve anticonceptiva te gebruiken gedurende de behandeling met Rilonacept Regeneron en tot maximaal 6 weken na de laatste dosis. Vrouwen die zwanger zijn of die zwanger willen worden dienen daarom alleen te worden behandeld na een grondige evaluatie van de voor- en nadelen.

Borstvoeding

Het is niet bekend of rilonacept in de moedermelk van mensen of dieren wordt uitgescheiden. Er dient een beslissing te worden genomen over het al dan niet doorgaan met het geven van borstvoeding of de behandeling met Rilonacept Regeneron al dan niet voort te zetten, waarbij rekening gehouden moet worden met het voordeel van doorgaan met de borstvoeding voor het kind en het voordeel van de behandeling met Rilonacept Regeneron voor de vrouw.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Het vermogen om een voertuig te besturen en machines te bedienen kan worden aangetast door sommige symptomen in verband met CAPS. Patiënten die duizeligheid ondervinden tijdens de behandeling met Rilonacept Regeneron dienen te wachten tot dit volledig verdwenen is alvorens zij een voertuig besturen of machines bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De meerderheid van de gerelateerde bijwerkingen tijdens de klinische trials werden geclassificeerd als reacties op de injectieplaats (ISRs), die werden ondervonden door ongeveer 50% van de patiënten in het Fase-3 onderzoek. De gerapporteerde ISRs (injection site reactions, injectieplaatsreacties) waren over het algemeen mild tot matig in ernst. Geen van de patiënten heeft zich uit het onderzoek teruggetrokken als gevolg van ISRs.

Tijdens het Fase-2/3 programma gerapporteerde ADR-en op Rilonacept Regeneron bij in totaal 109 patiënten, van wie sommige langer dan 2 jaar werden behandeld, worden hieronder vermeld met behulp van de volgende frequentiecategorieën: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$).

Als gevolg van de kleine patiëntenpopulatie wordt een ADR gerapporteerd bij 2 of meer patiënten geclassificeerd als “vaak”.

Tabel 2: Bijwerkingen met Rilonacept Regeneron bij CAPS-patiënten

MedDRA Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Reacties op de injectieplaats, inclusief erytheem, bloeditstorting, pruritus, zwelling, ontsteking, pijn, dermatitis, oedeem, urticaria vesiculosa.	zeer vaak
	Vermoeidheid	Vaak
Infecties en parasitaire aandoeningen	Infectie van de bovenste luchtwegen, sinusitis	zeer vaak
	Bronchitis; gastro-enteritis; virusinfecties; huid-, oog- en oorinfecties; longontsteking	Vaak
	Bacteriële meningitis	Soms
Onderzoeken	Verhoogde eosinofielentelling	Vaak
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	zeer vaak
	Duizeligheid	Vaak
Bloedvataandoeningen	Hypertensie, rood aanlopen	Vaak
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Vertigo	Vaak
Oogaandoeningen	Iritis	Soms
Psychische stoornissen	Angst, insomnie	Vaak
Immuunsysteemaandoeningen	Hypersensitiviteit	Vaak

Infecties en parasitaire aandoeningen

Tijdens Deel A van het centrale onderzoek (zie rubriek 5.1), was de incidentie van patiënten die infecties rapporteerden en die door de onderzoeker werden gezien als gerelateerd aan de behandeling hoger met Rilonacept Regeneron (9%) dan met placebo (0%). In Deel B, gerandomiseerde terugtrekking, kwam de incidentie van infecties overeen met de Rilonacept Regeneron- (0%) en de placebopatiënten (4%). Deel A van de trial werd gefinancierd in de wintermaanden, terwijl Deel B voornamelijk werd uitgevoerd in de zomermaanden.

In placebogecontroleerde onderzoeken over een verscheidenheid aan patiëntenpopulaties die 336 patiënten omvatten die werden behandeld met rilonacept en 165 die werden behandeld met placebo, was de incidentie van infecties respectievelijk 6,8% en 3% (0,44 per patiëntblootstelling per jaar en 0,19 per patiëntblootstelling per jaar) voor rilonacept en placebo.

Ernstige infecties

Eén patiënt in een open-label onderzoek van CAPS overleed na het ontwikkelen van sinusitis en bacteriële (*Streptococcus pneumoniae*) meningitis.

In een onderzoek bij patiënten met de ziekte van Still bij volwassenen ontwikkelde één patiënt een infectie in zijn elleboog met *Mycobacterium intracellulare* na een intra-articulaire injectie met glucocorticoïde en vervolgens lokale blootstelling aan een vermoedelijke bron van mycobacteriën. In een onderzoek onder patiënten met polymyalgia rheumatica, ontwikkelde één patiënt bronchitis en sinusitis, hetgeen resulteerde in een ziekenhuisopname.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Tijdens het initiële placebogecontroleerde deel van de centrale trial namen de gemiddelde waarden voor hemoglobine toe en namen deze af voor neutrofielen en trombocyten bij de patiënten die werden behandeld met Rilonacept Regeneron. Deze veranderingen werden niet klinisch significant geacht en waren mogelijk het gevolg van een vermindering in de chronische inflammatoire status aanwezig bij CAPS met een overeenkomstige afname van de respons in de acute fase.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Bij patiënten met CAPS was de vaakst voorkomende en constant gerapporteerde bijwerkingen in verband met behandeling reactie op de injectieplaats (ISR). De ISRs omvatten erytheem, zwelling, pruritus en bloeditstorting. De meeste ISRs duurden één tot twee dagen. In onderzoeken met

patiënten met CAPS, werden geen ISRs beoordeeld als ernstig en stopte geen enkele patiënt de deelname aan het onderzoek in verband met een ISR.

Immunogeniciteit

Antilichamen gericht tegen de receptordomeinen van rilonacept werden gevonden door middel van een ELISA-assay bij patiënten met CAPS na behandeling met Rilonacept Regeneron in klinische onderzoeken. Negentien van 55 patiënten (35%) die gedurende ten minste 6 weken Rilonacept Regeneron hadden ontvangen testten in ten minste één geval positief voor door behandeling veroorzaakte binding van antilichamen. Van de 19 patiënten testten 7 positief tijdens de laatste beoordeling (Week 18 of 24 van de open-label verlengingsperiode) en 5 patiënten testten in ten minste één geval positief voor neutraliserende antilichamen. Er was geen correlatie van antilichaamactiviteit en hetzij klinische werkzaamheid of veiligheid.

De gegevens geven het percentage patiënten weer van wie de testresultaten positief waren voor antilichamen tegen rilonacept in specifieke assays en zijn sterk afhankelijk van de gevoeligheid en specificiteit van de assays. De opgemerkte incidentie van antilichaampositiviteit in een assay kan worden beïnvloed door een aantal factoren, waaronder assay-gevoeligheid en specificiteit, hantering van het monster, gelijktijdige geneesmiddelen en onderliggende ziekte. Daarom kan vergelijking van de incidentie van antilichamen tegen rilonacept met de incidentie van antilichamen tegen andere producten misleidend zijn.

Veranderingen in lipidenparameters

Cholesterol- en lipidenpiegels kunnen worden verlaagd bij patiënten met chronische ontsteking. Patiënten met CAPS die werden behandeld met Rilonacept Regeneron ondervonden gemiddelde verhogingen vanaf de baseline-niveau voor totaal cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol en triglyceriden van respectievelijk 19 mg/dl, 2 mg/dl, 10 mg/dl en 57 mg/dl na een open-label behandeling van 6 weken. Artsen moeten de lipidenprofielen van hun patiënten controleren (bijvoorbeeld na 2-3 maanden) en lipiden-verlagende behandelingen naar behoefte overwegen op basis van cardiovasculaire risicofactoren en geldende richtlijnen.

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd. De maximale hoeveelheid product die veilig kan worden toegediend is niet bepaald.

Intraveneuze toediening van Rilonacept Regeneron in doses van maximaal 2000 mg per maand bij een andere patiëntenpopulatie gedurende maximaal zes maanden werd over het algemeen goed verdragen. Eén patiënt in een onderzoek met osteoartritis ontwikkelde transiënte neutropenie (absolute neutrofielentelling $< 1 \times 10^9/l$) na het ontvangen van een zeer grote dosis (2000 mg). Maximale wekelijkse doses tot 320 mg zijn gedurende ongeveer 2 jaar of langer subcutaan toegediend aan een klein aantal patiënten met CAPS en maximaal 6 maanden bij patiënten met RA in klinische onderzoeken zonder aanwijzingen van dosisbeperkende toxiciteiten.

Bij overdosering wordt geadviseerd dat de patiënt wordt gecontroleerd op mogelijke aanwijzingen of symptomen van bijwerkingen en onmiddellijk passende symptomatische behandeling op gang te brengen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Interleukineremmers, ATC-code: L04AC04.

Dit geneesmiddel is geregistreerd onder “uitzonderlijke omstandigheden”. Dit betekent dat vanwege de zeldzaamheid van de ziekte het niet mogelijk was om volledige informatie over dit geneesmiddel te

verkrijgen. Het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) zal alle nieuwe informatie die ieder jaar beschikbaar komt, beoordelen en zonodig zal deze SPC worden aangepast.

Werkingsmechanisme

Rilonacept is een dimere fusieproteïne die bestaat uit de ligand-bindende domeinen van de extracellulaire delen van de humane type-I interleukine-1-receptor (IL-1RI) en IL-1-receptor accessoire proteïne (IL-1RAcP) in-lijn gekoppeld aan het Fc-deel van humane IgG1. Rilonacept bindt aan en blokkeert de activiteit van de cytokine IL-1 en bindt aan zowel IL-1 β als IL-1 α die de primaire pro-inflammatoire cytokinen is die zijn geïmpliceerd in veel inflammatoire ziekten. Rilonacept bindt ook de endogene IL-1-receptorantagonist (IL-1ra) maar met een lagere affiniteit dan IL-1 β of IL-1 α .

Farmacodynamische effecten

In klinische onderzoeken vertonen CAPS-patiënten met een ongecontroleerde overproductie van IL-1 β een snelle respons op behandeling met rilonacept, d.w.z. laboratoriumparameters zoals C-reactieve proteïne (CRP) en serumamyloïd A (SAA) spiegels, leukocytose en hoge trombocytentelling die snel terugkeert naar normaal.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De veiligheid en werkzaamheid van rilonacept voor het behandelen van CAPS, inclusief patiënten met FCAS, ook bekend als familiair koud urticariasyndroom (FCUS) en MWS werden aangetoond in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met twee delen (A en B) sequentieel uitgevoerd bij dezelfde patiënten. Het werkzaamheidsdeel van het onderzoek omvatte 47 patiënten, van wie 44 een diagnose van FCAS en 3 een diagnose van MWS hadden. Tijdens de open-label verlenging waarin werkzaamheidsgegevens werden verzameld, werden twaalf extra patiënten opgenomen, 8 volwassenen met een diagnose van FCAS en 4 adolescenten (13-16 jaar oud), 3 met FCAS en 1 met FCAS/MWS-overlap. Vervolgens werden nog eens vier adolescenten (12-17 jaar) allen met een diagnose van FCAS opgenomen in de open-label verlenging waarin geen werkzaamheidsbeoordelingen werden verzameld. De werkzaamheid werd niet geëvalueerd bij patiënten met een bevestigde NLRP3/CIAS1-genmutatie.

Deel A was een 6 weken durende, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde periode voor het evalueren van rilonacept in een dosis van 160 mg per week na een initiële laaddosis van 320 mg. Onmiddellijk na Deel A gingen patiënten door naar Deel B dat bestond uit een 9 weken durende, patiëntblinde periode gedurende welke alle patiënten wekelijks rilonacept 160 mg ontvingen, gevolgd door een 9 weken durende, dubbelblinde, gerandomiseerde onthoudingsperiode waarin patiënten willekeurig werden ingedeeld om of wekelijks rilonacept 160 mg te blijven gebruiken of placebo te ontvangen. Patiënten werd vervolgens de mogelijk geboden om deel te nemen aan een 24 weken durende, openlabel verlengingsfase van de behandeling gedurende welke alle patiënten wekelijks werden behandeld met 160 mg rilonacept.

Met behulp van een dagelijkse dagboekvragenlijst beoordeelden patiënten de volgende vijf tekenen en symptomen van CAPS: gewrichtspijn, uitslag, gevoel van koorts/koude rillingen, rode ogen/pijn en vermoeidheid, elk op een schaal van 0 (geen, niet ernstig) tot 10 (zeer ernstig). Het onderzoek evalueerde de gemiddelde symptomenscore met behulp van de verandering vanaf baseline tot het einde van de behandeling.

De veranderingen in gemiddelde symptomenscores voor de gerandomiseerde parallelgroepperiode (Deel A) en de gerandomiseerde onthoudingsperiode (Deel B) van het onderzoek worden getoond in Tabel 3. Patiënten die werden behandeld met rilonacept ondervonden een verlaging van 84% in de gemiddelde symptomenscore in Deel A in vergelijking met 13% voor met placebo behandelde patiënten ($p < 0,0001$). In Deel B namen de gemiddelde symptomenscores meer toe bij patiënten die werden onttrokken naar placebo in vergelijking met patiënten die rilonacept bleven gebruiken.

Bij de meeste patiënten werd binnen één dag na het initiëren van de behandeling met rilonacept verbetering opgemerkt in de belangrijke symptomenscores. Met rilonacept behandelde patiënten

ondervonden meer verbetering in elk van de vijf componenten van het samengestelde eindpunt dan met placebo behandelde patiënten.

Het gemiddelde aantal symptomatische “opflakker” dagen (gedefinieerd als een dag waarop de in het dagboek van de patiënt gerapporteerde gemiddelde symptomenscore hoger was dan 3) gedurende de 21 dagen durende voorbehandelings baseline-periode en de eindpuntperiode van de behandeling, in Deel A, nam af van 8,6 op baseline-niveau tot 0,1 bij het eindpunt voor de groep op rilonacept, in vergelijking met een verandering van 6,2 tot 5,0 voor de placebogroep ($p < 0,0001$ vs. placebo).

Een aanzienlijk groter deel van de patiënten in de rilonaceptgroep in vergelijking met de placebogroep ondervond verbetering vanaf baseline in de samengestelde score met ten minste 30% (96% vs. 29% van de patiënten), met ten minste 50% (87% vs. 8%) en met ten minste 75% (70% vs. 0%) ($p < 0,0001$).

In Deel A en Deel B, waren de globale beoordeling voor de arts en patiënt van ziekte-activiteit en de beoordeling van de patiënten van de mate van beperking van hun dagelijkse activiteiten als gevolg van hun ziekte aanzienlijk verbeterd voor patiënten die werden behandeld met rilonacept in vergelijking met die op placebo.

Gemiddelde C-reactieve proteïnespiegels (CRP) waren aanzienlijk minder versus baseline voor de met rilonacept behandelde patiënten, terwijl er geen verandering was voor de patiënten die placebo ontvingen. Rilonacept leidde ook tot een aanzienlijke verlaging van serumamyloid A (SAA) versus baseline op spiegels binnen het normale bereik.

Tijdens de open-label verlenging werden verlagingen in gemiddelde symptomenscores, serum-CRP-, en serum SAA-spiegels gedurende maximaal één jaar gehandhaafd.

Tabel 3: Gemiddelde symptomenscores bij volwassenen (18 jaar en ouder)

Deel A	Placebo (n=24)	Rilonacept (n=23)	Deel B	Placebo (n=23)	Rilonacept (n=22)
Voorbehandelings-baselineperiode (Week -3 tot 0)	2,4	3,1	Actieve rilonacept baselineperiode (Week 13 tot 15)	0,2	0,3
Eindpuntperiode (Week 4 tot 6)	2,1	0,5	Eindpuntperiode (Week 22 tot 24)	1,2	0,4
Gemiddelde verandering van baseline naar eindpunt	-0,3	-2,6*	Gemiddelde verandering van baseline-niveau naar eindpunt	0,9	0,1**
p-waarde voor vergelijking binnen de groep van verandering vanaf baseline	NS	$p < 0,0001$	p-waarde voor vergelijking binnen de groep van verandering vanaf baseline-niveau	$p < 0,0001$	NS

* $p < 0,0001$, vergelijking van rilonacept vs. placebo

** $p < 0,001$, vergelijking van rilonacept vs. placebo,

NS = niet significant

Een beoordeling van werkzaamheid met betrekking tot leeftijdsgroep en diagnose werd verkregen door KSS (belangrijkste symptomenscores) aan het einde van de 24e week van open-label verlenging (OLV) te vergelijken met KSS op baseline-niveau met behulp van tijdgemiddelde dagelijkse gemiddelde scores. De resultaten voor de volwassenen die in Deel A aan het onderzoek zijn begonnen worden afzonderlijk van de resultaten van de volwassenen die direct in de open-label verlenging zijn begonnen gegeven; de resultaten voor de vier adolescenten die direct in de open-label verlenging zijn begonnen worden individueel gegeven.

Tabel 4: Belangrijkste symptomenscores op leeftijd en diagnose na een open-label verlenging van 24 weken

Groep	Leeftijdsgroep (bereik)	Diagnose	Baseline Gemiddelde KSS	Week 24 Gemiddelde KSS	Reductie vanaf baseline
Volwassenen die in Deel A zijn begonnen	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%
Volwassenen die in OLV (open-labelverlenging) zijn begonnen	18 - <65 (18, 56)	FCAS n=8	2,3	0,2	93,0%
Adolescenten die in OLV zijn begonnen	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 Farmacokinetische eigenschappen

Biologische beschikbaarheid van rilonacept na een subcutane injectie wordt geschat op ongeveer 50%.

De gemiddelde dalniveaus van rilonacept waren ongeveer 24 µg/ml bij steady-state na wekelijkse subcutane doses van 160 mg gedurende maximaal 48 weken bij patiënten met CAPS. De steady-state leek na 6 weken te zijn bereikt.

Tabel 5: Rilonacept steady-state farmacokinetische eigenschappen¹.

Parameter	Waarde ²
C _{max} (mg/l)	31,5
AUC (dag mg/l)	198
CL /F (l/dag)	0,808
T _{1/2} -terminaal (dag)	7,72

¹ Op basis van populatie-farmacokinetische modellering

² Afgeleide waarden worden weergegeven.

Speciale populaties

Er zijn geen farmacokinetische gegevens over patiënten met leverfunctiestoornis. Zoals bij andere grote proteïnen is eliminatie van rilonacept naar verwachting via proteolytisch katabolisme en target-gemedieerde klaring. Derhalve zal leverfunctiestoornis geen klinisch significante invloed hebben op de farmacokinetische eigenschappen van rilonacept.

Resultaten van een onderzoek met enkele dosis bij patiënten met eindfase nierziekte (ESRD) geven aan dat de eliminatiesnelheid van rilonacept niet was afgenomen. Renale eliminatie van rilonacept wordt daarom gezien als een minder belangrijke route voor klaring. Bij patiënten met nierfunctiestoornis is geen dosisaanpassing nodig.

Er is geen onderzoek gedaan om het effect van leeftijd, geslacht of lichaamsgewicht op blootstelling aan rilonacept te evalueren. Op basis van beperkte gegevens verkregen uit het klinische onderzoek, kwamen steady-state dalconcentraties overeen tussen mannelijke en vrouwelijke patiënten. Leeftijd (26-78 jaar oud) en lichaamsgewicht (50-120 kg) leken geen significant effect te hebben op dalconcentraties van rilonacept. Het effect van ras kon niet worden beoordeeld omdat alleen blanke patiënten hebben deelgenomen aan de klinische onderzoeken bij CAPS, dit weerspiegelt de epidemiologie van de ziekte.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie en toxiciteit bij herhaalde dosering.

Er zijn dierproeven gedaan om reproductieve toxiciteit te beoordelen. Bij muizen had een muisanaloog van rilonacept geen effect op de vruchtbaarheid. Er werd een onderzoek naar embryo-foetale ontwikkeling uitgevoerd met rilonacept bij apen in doses tot maximaal 4 keer de humane dosis. In de behandelde groep werden verlagingen van β -estradiolspiegels opgemerkt, de significantie van deze bevinding is niet bekend. Bij een prenataal en postnataal reproductietoxicologie onderzoek waarin muizen subcutaan werden gedoseerd, met een muisanaloog van rilonacept in doses van drie keer per week 20, 100 of 200 mg/kg (de hoogste dosis is ongeveer 6 maal hoger dan de 160 mg onderhoudsdosis op basis van lichaamsoppervlaktegebied), waren er geen effecten die verband hielden met de behandeling.

Er zijn geen genotoxiciteits- of langdurige dierproeven uitgevoerd om het mutagene of carcinogene potentieel van rilonacept te evalueren.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Poeder

Glycine

Argininehydrochloride

Histidine

Histidinehydrochloridemonohydraat

Polyethyleenglycol 3350

Sucrose

Oplosmiddel

Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

Injectieflacon

2 jaar.

Oplossing

Vanuit een microbiologisch veiligheidsstandpunt zou het product zo snel mogelijk moeten worden gebruikt maar binnen 3 uur na reconstitutie, omdat het geen conserveringsmiddel bevat. Wanneer het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn bewaartijden en condities in gebruik voorafgaand aan gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en zouden niet langer mogen zijn dan 24 uur bij 2 tot 8 °C.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.

De injectieflacons in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Injectieflacon met poeder

20 ml transparante type I glazen injectieflacon met rubberstopper en gelakte flip-off-aluminiumafdichting die 220 mg rilonacept bevat.

Injectieflacon met oplosmiddel

LDPE-injectieflacons met 5 ml water voor injecties

Elke verpakking bevat:

4 injectieflacons met poeder voor oplossing voor injectie

4 injectieflacons met oplosmiddel

8 3 ml wegwerpinjectiespuiten

8 27 G, 12,7 mm wegwerpnaalden

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Instructies voor reconstitutie

Met behulp van aseptische techniek dient Rilonacept Regeneron-poeder voorafgaand aan toediening te worden gereconstitueerd met 2,3 ml oplosmiddel (water voor injecties).

De 2,3 ml oplosmiddel dient uit de injectieflacon met oplosmiddel die direct is bevestigd aan een 3-ml injectiespuit te worden verwijderd en vervolgens te worden geïnjecteerd in de injectieflacon met poeder voor reconstitutie met behulp van de 27 G, 12,7 mm naald, zodat een uiteindelijk reconstitutievolume van 2,75 ml wordt verkregen. De voor reconstitutie gebruikte naald en injectiespuit dient vervolgens te worden weggegooid en dient niet te worden gebruikt voor subcutane injecties. Na toevoeging van het oplosmiddel, dient de inhoud van de injectieflacon te worden gereconstitueerd door de injectieflacon gedurende ongeveer één minuut te schudden en daarna een minuut te laten rusten. De resulterende oplossing van 80 mg/ml is voldoende om een verwijderbaar volume van maximaal 2 ml voor subcutane toediening mogelijk te maken.

De gereconstitueerde oplossing is viskeus, transparant en kleurloos tot lichtgeel. Voorafgaand aan injectie dient de gereconstitueerde oplossing zorgvuldig te worden geïnspecteerd op elke verkleuring of deeltjesmateriaal. Wanneer er verkleuring is of deeltjesmateriaal in de oplossing zit, mag het product niet worden gebruikt.

Instructies voor toediening

Met behulp van aseptische techniek dient het aanbevolen dosisvolume, tot maximaal 2 ml (160 mg) van de oplossing, te worden verwijderd met een nieuwe 27 G, 12,7 mm injectienaald bevestigd aan een nieuwe injectiespuit voor subcutane injectie.

Locaties voor subcutane injectie, zoals de buik, dij of bovenarm dienen te worden afgewisseld. Injecties dienen nooit te worden gegeven op locaties met een bloeding, die rood, gevoelig of hard zijn.

De initiële toediening van Rilonacept Regeneron door een patiënt of zorgverlener dient plaats te vinden onder leiding van een getrainde beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg. Voor verdere zelftoediening door patiënten, dient passende instructie in correcte injectietechniek te worden gegeven en het vermogen die techniek toe te passen te worden bevestigd.

Verwijdering

Elke injectieflacon dient alleen voor een enkele dosis te worden gebruikt. De injectieflacon dient na verwijdering van de oplossing te worden opgeruimd.

Patiënten of hun zorgverleners dienen geïnstrueerd te worden over de juiste procedure voor het opruimen van de injectieflacons, naalden en injectiespuiten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Regeneron UK Limited
40 Bank Street
E14 5DS Londen
Verenigd Koninkrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/09/582/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 oktober 2009
Datum van laatste hernieuwing:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VAN HET (DE) BIOLOGISCH WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)N EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN VERBONDEN AAN HET IN DE HANDEL BRENGEN EN HET GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

**A. FABRIKANT(EN) VAN HET (DE) BIOLOGISCH WERKZA(A)M(E)
BESTANDDE(E)L(EN) EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR
VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant van het (de) biologisch werkza(a)m(e) bestandde(e)l(en)

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

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN VERBONDEN AAN HET IN DE HANDEL
BRENGEN EN HET GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage 1: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

- **Officiële vrijgifte van de batch**

In overeenstemming met artikel 114 van Directive 2001/83/ECG dient de officiële vrijgifte van de batch te worden uitgevoerd door een laboratorium van het land staat of een daartoe aangewezen laboratorium.

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE
VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN
NAGEKOMEN**

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen (MAH) zal erop toezien dat, voorafgaand aan de introductie, alle artsen van wie wordt verwacht dat zij Rilonacept Regeneron voorschrijven/gebruiken worden voorzien van een informatiepakket voor artsen dat het volgende bevat:

- De samenvatting van de productkenmerken
- Informatie voor de arts
- Patiëntenwaarschuwingskaart

De informatie voor de arts dient de volgende belangrijke berichten te bevatten:

- Het risico van ernstige infecties, inclusief opportunistische bacteriële, virale en schimmelinfecties bij met Rilonacept Regeneron behandelde patiënten;
- Het risico van acute injectiegerelateerde reacties;
- De noodzaak patiënten instructies te geven met betrekking tot de juiste technieken voor zelf-toediening wanneer de patiënt bereid en in staat is dit te doen en richtlijnen voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg met betrekking tot hoe toedieningsfouten gerapporteerd moeten worden;

- Het geïdentificeerde of potentiële risico van immunogeniciteit dat kan leiden tot immuun-gemedieerde symptomen;
- De noodzaak voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg om een jaarlijkse klinische beoordeling van patiënten uit te voeren met betrekking tot een potentieel verhoogd risico voor de ontwikkeling van maligne tumoren;
- De noodzaak neutrofielentellingen te meten voorafgaand aan het initiëren van de behandeling, na 1 tot 2 maanden en periodiek daarna terwijl men Rilonacept Regeneron ontvangt daar behandeling met Rilonacept Regeneron niet geïnitieerd dient te worden bij patiënten met neutropenie;
- De noodzaak patiënten te monitoren op veranderingen in hun lipidenprofielen;
- De onbekende veiligheid van Rilonacept Regeneron bij zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven, aldus de noodzaak voor artsen om dit risico met patiënten te bespreken wanneer zij zwanger raken of van plan zijn zwanger te raken;
- De juiste behandeling van patiënten met betrekking tot de interactie met vaccinatie;
- De mogelijkheid patiënten op te nemen in het registratie-onderzoek om het verzamelen van gegevens over de werkzaamheid en veiligheid op de lange termijn mogelijk te maken;
- De rol en het gebruik van patiëntenwaarschuwingskaart.

Geneesmiddelenbewakingssysteem

De vergunninghouder dient te garanderen dat het geneesmiddelenbewakingssysteem, opgenomen in module 1.8.1 van de handelsvergunning, aanwezig is en functioneert, zowel voordat het geneesmiddel op de markt komt als wanneer het op de markt is.

Risk Management Plan (RMP)

De vergunninghouder stelt zich verplicht om de onderzoeken en verdere maatregelen ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking uit te voeren zoals uitgewerkt in het Pharmacovigilance Plan zoals overeengekomen in het RMP, opgenomen in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in enige daaropvolgende, door het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) goedgekeurde herziening van het RMP.

Volgens de CHMP-richtlijn met betrekking tot risicomanagementsystemen voor medische producten voor humaan gebruik, dient de geüpdate RMP tegelijk met het volgende periodieke veiligheidsupdaterapport (PSUR) te worden ingediend.

Daarnaast dient een geüpdate RMP te worden ingediend

- Wanneer nieuwe informatie wordt ontvangen die van invloed kan zijn op de huidige Veiligheidsspecificatie, het Farmacovigilantieplan of risicominimaliseringsactiviteiten
- Binnen 60 dagen nadat een belangrijke (farmacovigilantie of risicominimalisatie) mijlpaal is bereikt
- Op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau

PSUR's

De PSUR-cyclus van het geneesmiddel dient een halfjaar cyclus te volgen totdat het CHMP hierover anders beslist.

- **VOORWAARDEN EN BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT HET VEILIG EN EFFECTIEF GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

Niet van toepassing.

- **VERPLICHTING VOOR DE UITVOERING VAN VOORWAARDEN NA TOEKENNEN VAN DE VERGUNNING**

De vergunninghouder zal aan de volgende voorwaarden moeten voldoen binnen de vastgestelde periode:

Omschrijving	Vervaldatum/de adline
De vergunninghouder zal een aangepast Risk Management Plan (RMP) indienen met een adequate beschrijving van de bijkomende geneesmiddelenbewakingsactiviteit, zijnde een studie naar embryonale/foetale ontwikkelingstoxiciteit bij cynomolgus-apen ter nadere bestudering van het potentiële risico op foetale defecten.	Binnen een maand na bekendmaking van het besluit van de Commissie

- **SPECIFIEKE VOORWAARDEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VERGUNNING ONDER UITZONDERLIJKE VOORWAARDEN MOET WORDEN VOLDAAN**

Dit is een vergunning onder uitzonderlijke voorwaarden en volgens artikel 14(8) van Regulation (EC) NO 726/2004, dient de vergunninghouder, binnen de vastgestelde periode, aan de volgende voorwaarden te voldoen:

Omschrijving	Verval-datum/deadline
De vergunninghouder wordt verzocht regelmatig gegevens te verstrekken over veiligheid en werkzaamheid uit het mondiale register voor zowel volwassenen als kinderen. Het feit dat een beperkt aantal pediatrische patiënten werd opgenomen in de klinische onderzoeken in combinatie met het ontbreken van gegevens over het effect van langdurige IL-1 β -suppressie is een reden tot bezorgdheid met het oog op de wees-aard van de aandoening. Doorgegaan moet worden met het verzamelen van gegevens uit de registratie van veiligheid en werkzaamheid bij kinderen; met name het risico op infectie en mogelijke aantasting van immuunreacties zoals respons op vaccinaties en groei. Daarnaast wordt de vergunninghouder verzocht gevallen te beoordelen waarbij sprake is van verlies van werkzaamheid om te bepalen of dit het gevolg is van veranderingen na verloop van tijd in PK/PD of ontwikkeling van antilichamen. De vergunninghouder zal tegelijk met de PSUR's updates van de rekruteringspercentages en alle tussentijdse resultaten indienen. De patiënten dienen te worden opgenomen in de registratie tot aan beide volgende voorwaarden is voldaan: een rekruteringsperiode van 5 jaar en 200 opgenomen patiënten.	Met PSUR
Er zijn verdere gegevens met betrekking tot PK steady-stateblootstelling (AUC, C _{max} , C _{min} tijdens steady-state) met name voor pediatrische proefpersonen nodig. De vergunninghouder wordt verzocht een PK-onderzoek bij kinderen te gaan uitvoeren.	30 september 2012

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENDOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Rilonacept Regeneron 80 mg/ml poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
rilonacept

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke injectieflacon met poeder bevat 220 mg rilonacept. Na reconstitutie bevat elke ml oplossing 80 mg rilonacept.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook: glycine, argininehydrochloride, histidine, histidinehydrochloridemonohydraat, polyethyleenglycol 3350, sucrose en water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

Bevat:

4 injectieflacons met poeder met 220 mg rilonacept.

4 injectieflacons met 5 ml oplosmiddel

8 3 ml wegwerpinjectiespuiten

8 27 G, 12,7 mm wegwerpnaalden

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

Subcutaan gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMaatregelen voor de bewaring

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.
De injectieflacons in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMaatregelen voor het verwijderen van niet-gebruikte geneesmiddelen of daarvan afgeleide afvalstoffen (indien van toepassing)

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Regeneron UK Limited
40 Bank Street
E14 5DS Londen
Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/09/582/001

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

ETIKET VOOR INJECTIEFLACON MET POEDER

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rilonacept Regeneron 80 mg/ml poeder voor oplossing voor injectie
rilonacept

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke injectieflacon bevat 220 mg rilonacept. Na reconstitutie bevat elke ml oplossing 80 mg rilonacept.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook: glycine, argininehydrochloride, histidine, histidinehydrochloridemonohydraat, polyethyleenglycol 3350, sucrose.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor oplossing voor injectie.
220 mg rilonacept

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor gebruik de bijsluiter lezen.
Subcutaan gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMaatregelen voor de bewaring

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.
De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Regeneron UK Limited
40 Bank Street
E14 5DS Londen
Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/09/582/001

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET VOOR OPLOSMIDDEL

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Oplosmiddel voor Rilonacept Regeneron

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Partij

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

5 ml

6. OVERIGE

Water voor injecties.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Rilonacept Regeneron 80 mg/ml poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie rilonacept

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie voor u in.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter:

1. Waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Rilonacept Regeneron wordt gebruikt voor het behandelen van volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder met ernstige symptomen van Familiair Koud Auto-inflammatoir Syndroom (FCAS) en het syndroom van Muckle-Wells (MWS).

Rilonacept Regeneron behoort tot een groep geneesmiddelen die interleukineremmers worden genoemd. Rilonacept Regeneron blokkeert de activiteit van stoffen inclusief interleukine-1-bèta (IL-1-bèta). Bij patiënten met CAPS produceert het lichaam zeer hoge hoeveelheden IL-1-bèta. Dit kan leiden tot symptomen zoals koorts, hoofdpijn, vermoeidheid, huiduitslag of pijnlijke gewrichten en spieren. Door het blokkeren van de werkzaamheid van IL-1-bèta, leidt Rilonacept Regeneron tot een verbetering van deze symptomen.

Wanneer u vragen hebt over hoe Rilonacept Regeneron werkt of waarom dit geneesmiddel aan u is voorgeschreven, vraag dit dan aan uw arts.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor één van de stoffen die in dit geneesmiddel zitten. Deze stoffen kunt u vinden onder rubriek 6.
- U hebt een actieve, ernstige infectie.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Overleg met uw arts voordat u dit middel gebruikt.

Vertel uw arts als u:

- een infectie hebt;
- tuberculose hebt of u nauw in contact bent geweest met iemand die tuberculose heeft gehad;
- een voorgeschiedenis hebt van infecties die terug blijven komen;
- afspraken hebt gemaakt voor het ontvangen van vaccins.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Rilonacept Regeneron wordt niet aanbevolen voor kinderen jonger dan 12 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Rilonacept Regeneron nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

U moet uw arts met name vertellen of u een van de onderstaande geneesmiddelen gebruikt:

- Andere geneesmiddelen die interleukine-1 blokkeren, zoals anakinra of canakinumab.
- Geneesmiddelen met de naam tumornecrosefactor (TNF)-remmers (zoals etanercept, adalimumab of infliximab) die voornamelijk worden gebruikt bij reumatoïde en auto-immuunziekten.
- Geneesmiddelen voor chronische aandoeningen, daar Rilonacept Regeneron invloed kan hebben op hoe de lever sommige geneesmiddelen, zoals warfarine (een bloedverdunner), verwerkt. Uw arts moet mogelijk wat tests uitvoeren en de dosis van dergelijke geneesmiddelen aanpassen.

Zwangerschap en borstvoeding

- Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt
- Rilonacept Regeneron is niet getest bij zwangere vrouwen en mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap, tenzij dit duidelijk nodig is. U mag niet zwanger worden en moet anticonceptie gebruiken tijdens het gebruik van Rilonacept Regeneron en gedurende ten minste zes weken na uw laatste dosis. Als u zwanger bent, denkt dat u zwanger kunt zijn of wanneer u van plan bent een kind te krijgen, dient u uw arts om advies te vragen voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

De veiligheid van Rilonacept Regeneron bij vrouwen die borstvoeding geven is niet bekend. Indien u borstvoeding geeft moet u uw arts om advies vragen voordat u Rilonacept Regeneron gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Sommige symptomen in verband met CAPS of met behandeling met Rilonacept Regeneron, zoals een tollend gevoel (bekend als duizeligheid), kunnen uw vermogen een voertuig te bestuderen of machines te gebruiken aantasten. Wanneer u een tollend gevoel hebt, bestuur dan pas weer een voertuig of gebruik dan pas gereedschap of machines wanneer u zich weer normaal voelt.

Vraag uw arts, verpleegkundige of apotheker om advies voordat u een geneesmiddel inneemt.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Rilonacept Regeneron is bedoeld voor subcutaan gebruik. Dit betekent dat het via een korte naald in het vetweefsel net onder de huid wordt geïnjecteerd.

Hoeveel Riloncept Regeneron moet worden gebruikt?

Gebruik bij volwassenen (inclusief ouderen)

- De startdosis is 2 injecties van elk 2 milliliter (ml) oplossing, gegeven op dezelfde dag in 2 verschillende gebieden van het lichaam
- Daarna is de aanbevolen dosis 1 injectie van 2 ml eens per week geïnjecteerd.

Gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar

De dosis zal afhangen van het lichaamsgewicht van de patiënt en zal per patiënt verschillen. Uw arts zal u vertellen hoeveel geneesmiddel u moet injecteren.

- De startdosis is 4,4 milligram per kilogram lichaamsgewicht, tot maximaal 320 milligram (mg), gegeven als één of twee injecties.
- Daarna is de aanbevolen dosis 2,2 milligram per kilogram, tot maximaal 160 mg, eens per week op dezelfde dag van de week.

In beide gevallen zal uw arts het overeenkomstige te injecteren volume berekenen. De dosis Riloncept Regeneron moet mogelijk worden aangepast naarmate het kind groeit. Bespreek dit met uw arts voordat u een dosis aanpast.

Hoe wordt Riloncept Regeneron geïnjecteerd?

Riloncept Regeneron wordt onder de huid geïnjecteerd (subcutaan). De eerste injectie van Riloncept Regeneron dient te worden gegeven onder toezicht van een getrainde beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg. U of uw zorgverlener zal adequaat worden getraind in het mengen van het poeder (oplossen om een oplossing te maken), de dosis te bereiden en de injectie toe te dienen.

Lees de rubriek 'INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK VAN RILONACEPT REGENERON POEDER VOOR OPLOSSING VOOR INJECTIE' aan het einde van deze bijsluiter. Neem bij vragen contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Als u per ongeluk meer Riloncept Regeneron dan de aanbevolen dosis injecteert, dient u direct contact op te nemen met uw arts.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Wanneer u een dosis Riloncept Regeneron mist en er binnen een paar dagen aan denkt, injecteer deze dan zodra u eraan denkt. De volgende dosis dient op het volgende normale geplande tijdstip te worden geïnjecteerd. Injecteer geen dubbele dosis om de vergeten dosis in te halen. Injecteer Riloncept Regeneron niet vaker dan eenmaal per week.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

U moet uw arts direct vertellen wanneer een van de volgende ernstige bijwerkingen optreedt terwijl u Riloncept Regeneron gebruikt:

• **Ernstige infecties.** Vertel het direct aan uw arts wanneer u symptomen van een infectie ontwikkelt terwijl u wordt behandeld met Riloncept Regeneron, zoals:

- koorts die langer dan 3 dagen duurt of enige andere symptomen die mogelijk verband houden met een infectie, zoals langdurig hoesten, langdurige hoofdpijn of gelokaliseerde roodheid, warmte of zwelling van uw huid.

U moet stoppen met de behandeling met Riloncept Regeneron wanneer u een ernstige infectie ontwikkelt.

• **Allergische reacties.** Informeer direct uw arts en stop met het gebruik van Rilonacept Regeneron wanneer u verschijnselen ontwikkelt van een allergische (overgevoeligheds-) reactie tijdens de behandeling met Rilonacept Regeneron (zoals een beklemd gevoel op de borst, piepende ademhaling, ademhalingsmoeilijkheden, ernstige duizeligheid of een licht gevoel in het hoofd, zwelling van de lippen of uitslag tijdens of na de injectie).

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (treeden op bij 1 of meer op de 10 gebruikers)

- Reacties op de injectieplaats (zoals roodheid, zwelling, jeuk en bloedingstoring op de injectieplaats)
- Infectie van de bovenste luchtwegen
- Sinusinfectie
- Hoofdpijn

Vaak voorkomende bijwerkingen (treeden op bij 1 tot 10 op de 100 gebruikers)

- Virusinfectie
- Bronchitis
- Huid-, oog- of oorinfectie
- Vermoeidheid
- Verhoogde bloeddruk
- Longontsteking
- Maag-/darminfectie
- Duizeligheid
- Rood aanlopen
- Allergische reactie
- Angst
- Slapeloosheid (insomnia)

Soms voorkomende bijwerkingen (treeden op bij 1 tot 10 op de 1000 gebruikers)

- Meningitis
- Oogontsteking (iritis)

Er kunnen ook veranderingen optreden in uw bloedcholesterolspiegel of in uw aantal bloedcellen. Deze zullen door uw arts worden gecontroleerd.

Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket op de doos en het etiket op de flacon na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.

De injectieflacons in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Na het prepareren van de Rilonacept Regeneron-oplossing is het het best wanneer deze direct wordt gebruikt omdat de oplossing geen conserveringsmiddel bevat. Het product kan indien nodig op kamertemperatuur worden bewaard, maar dient binnen 3 uur na menging te worden gebruikt

De oplossing is viskeus, transparant en kleurloos tot lichtgeel. Voorafgaand aan injectie dient de oplossing zorgvuldig te worden geïnspecteerd op elke verkleuring of deeltjesmateriaal. Wanneer er verkleuring is of deeltjesmateriaal in de oplossing zit, mag het product niet worden gebruikt.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is rilonacept. Elke injectieflacon met poeder bevat 220 mg rilonacept. Na reconstitutie bevat elke ml oplossing 80 mg rilonacept.
- De andere stoffen in het poeder zijn glycine, argininehydrochloride, histidine, histidinehydrochloridemonohydraat, polyethyleenglycol 3350 en sucrose. Het oplosmiddel is water voor injecties.

Hoe ziet Rilonacept Regeneron eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

- Rilonacept Regeneron wordt geleverd als een poeder voor oplossing voor injectie in een glazen injectieflacon. Het poeder is wit tot gebroken wit.
- Oplosmiddel: wordt geleverd in een 5 ml transparante kunststof injectieflacon met 5 ml water voor injecties. Het oplosmiddel is een kleurloze vloeistof.

Elke verpakking bevat:

4 injectieflacons met poeder voor oplossing voor injectie
4 injectieflacons met oplosmiddel
8 3 ml wegwerpinjectiespuiten
8 27 G, 12,7 mm wegwerpnaalden

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Regeneron UK Limited
40 Bank Street
E14 5DS Londen
Verenigd Koninkrijk

Fabrikant

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}

Dit geneesmiddel is voorwaardelijk toegelaten. Dit betekent dat er in de toekomst meer definitieve gegevens worden verwacht over dit geneesmiddel.

Het Europees Geneesmiddelenbureau zal ieder jaar nieuwe informatie over het geneesmiddel beoordelen. Als dat nodig is, zal deze bijsluiter worden aangepast.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

Deze bijsluiter is beschikbaar in alle EU/EER-talen op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK VAN RILONACEPT REGENERON POEDER VOOR OPLOSSING VOOR INJECTIE

Zie tevens rubriek 3, 'Hoe wordt Rilonacept Regeneron geïnjecteerd?'

Lees deze instructies helemaal door voordat u begint.

Benodigde materialen:

De volgende artikelen, die aanwezig zijn in elke dosisverpakking Rilonacept Regeneron:

- 8 steriele, 3 ml wegwerpinjectiespuiten
- 8 steriele, wegwerpnaalden (27 G, 12,7 mm)
- 4 injectieflacons met Rilonacept Regeneron-poeder
- 4 injectieflacons met steriel water (oplosmiddel)

U zult ook deze artikelen bij uw apotheker moeten halen (die niet aanwezig zijn in de dosisverpakking Rilonacept Regeneron):

- Alcoholdoekjes
- Gazen
- Een prikbestendige container voor het wegwerpen van gebruikte naalden, injectiespuiten en injectieflacons

Vraag uw apotheker om deze artikelen.

Algemene richtlijnen voor het geven van een Rilonacept Regeneron-injectie:

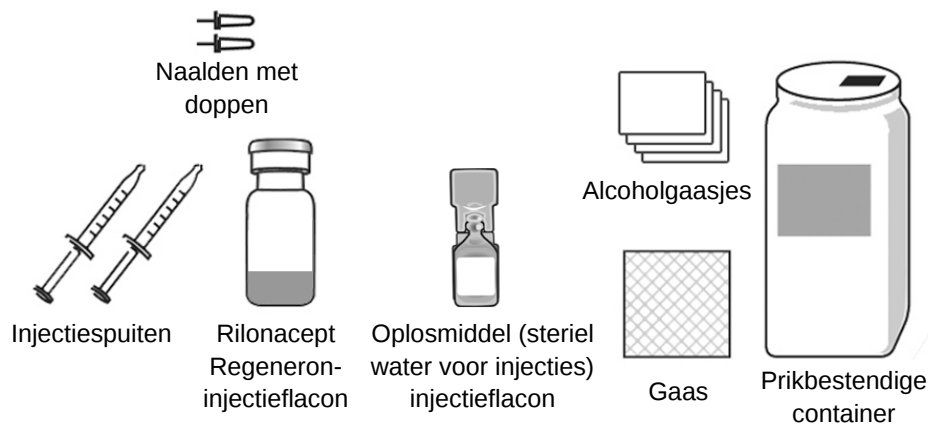
- Controleer de uiterste gebruiksdatum (maand en jaar) op de doos en injectieflacon met Rilonacept Regeneron. Deze is op het etiket van het injectieflacon en de doos vermeld na 'EXP'. Gebruik Rilonacept Regeneron niet meer na de uiterste gebruiksdatum. De uiterste gebruiksdatum verwijst naar de laatste dag van die maand.
- De naalden of de rubberstopper op de Rilonacept Regeneron-injectieflacon niet met uw handen aanraken. Wanneer u de rubberstopper aanraakt, maak hem dan schoon met een nieuw alcoholgaasje.
- Wanneer u een naald aanraakt of de naald een oppervlak raakt, gooi dan de gehele injectiespuit in de prikbestendige container en begin opnieuw met een nieuwe injectiespuit.
- Naalden of injectiespuiten niet opnieuw gebruiken.
- Om uzelf en anderen te beschermen tegen mogelijke naaldprikken, is het zeer belangrijk elke injectiespuit direct na gebruik weg te gooien, met de naald eraan, in de prikbestendige container.

Probeer niet de dop terug te zetten op de naald.

STAP 1: Klaarmaken voor een injectie

1. Was uw handen grondig.
2. Leg de volgende artikelen op een schoon, vlak oppervlak (zie Afbeelding 1):
 - 2 steriele, 3 ml wegwerpinjectiespuiten
 - één gebruikt voor het toevoegen van het steriele water (oplosmiddel) aan het Rilonacept Regeneron-poeder
 - één gebruikt voor injectie
 - 2 steriele wegwerpnaalden (27 G, 12,7 mm)

- één gebruikt voor het toevoegen van het steriele water (oplosmiddel) aan het Rilonacept Regeneron-poeder
- één gebruikt voor injectie
- 1 injectieflacon met Rilonacept Regeneron-poeder
- 1 injectieflacon met steriel water (oplosmiddel)
- 3 alcoholdoekjes
- 1 gaasje
- 1 prikbestendige container voor het wegwerpen van gebruikte naalden, injectiespuiten en injectieflacons



Afbeelding 1

STAP 2: Prepareren van de injectieflacon met Rilonacept Regeneron-poeder

1. Verwijder de kunststof dop van de Rilonacept Regeneron-injectieflacon.
2. Reinig de bovenkant van de Rilonacept Regeneron-injectieflacon met een nieuw, nooit gebruikt alcoholdoekje, veeg in één richting rond de bovenkant.
3. Zet de injectieflacon opzij.

STAP 3: Vullen van een injectiespuit met steriel water voor injectie (oplosmiddel)

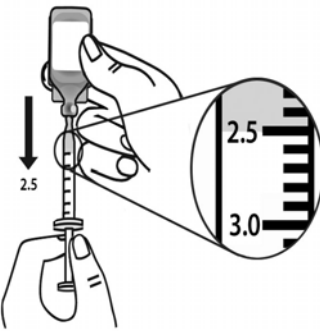
1. Breuk de kunststof tab bovenop de injectieflacon die steriel water voor injecties (oplosmiddel) bevat, af.
2. Open de wikkel die een naald van 27 G bevat door de tabs uit elkaar te trekken. Plaats de naald met dop op een schoon oppervlak. Open de wikkel die een injectiespuit bevat door de tabs uit elkaar te trekken.

3. Bevestig de blootgestelde bovenkant van de injectieflacon met steriel water aan de bovenkant van een injectiespuit door de injectiespuit op de flacon met steriel water (oplosmiddel) te draaien (zie Afbeelding 2).



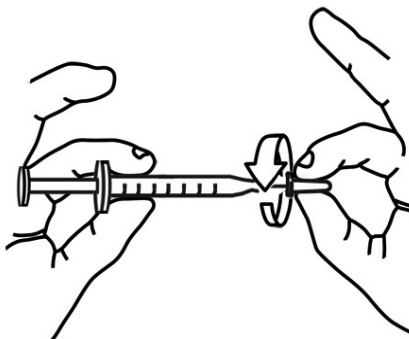
Afbeelding 2

4. Houd de injectieflacon met het steriele water (oplosmiddel) in één hand en de injectiespuit in de andere hand. Keer de injectieflacon voorzichtig om. Houd de injectiespuit op ooghoogte en trek de plunjer van de injectiespuit langzaam terug naar de 2,5 ml lijn zodat het steriele water (oplosmiddel) vanuit de injectieflacon in de injectiespuit beweegt (zie Afbeelding 3).



Afbeelding 3

5. Verwijder de injectieflacon van de injectiespuit. Houd het reservoir van de injectiespuit met één hand vast en draai de naald van 27 G op de bovenkant van de injectiespuit met de andere hand tot hij goed past (zie Afbeelding 4).



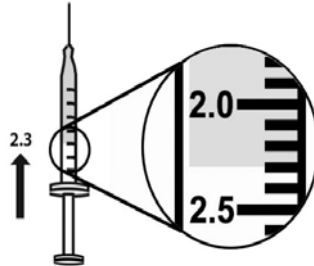
Afbeelding 4

7. Draai de injectiespuit zodanig dat de naald omhoog is gericht. Trek de naalddop er recht af. Verdraai de naald of de dop niet terwijl u deze eraf trekt. Tik zachtjes tegen de injectiespuit tot luchtbellen naar de bovenkant van de injectiespuit komen (zie Afbeelding 5).



Afbeelding 5

7. Richt de injectiespuit en naald recht omhoog. Het steriele water moet bij de 2,3 ml lijn zijn (zie Afbeelding 6). Als er meer steriel water in de injectiespuit zit, duwt u op de plunjer van de injectiespuit om steriel water naar buiten te drukken totdat het water de 2,3 ml lijn bereikt.

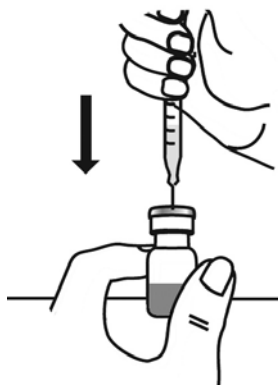


Afbeelding 6

STAP 4: Oplossen van Rilonacept Regeneron-poeder met het steriele water voor injectie (oplosmiddel)

1. Houd de injectieflacon met het Rilonacept Regeneron-poeder met één hand op een stevige ondergrond.

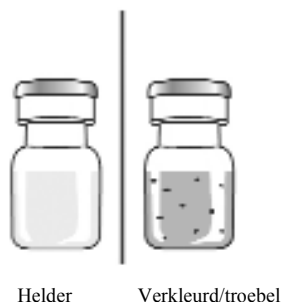
2. Pak met de andere hand de injectiespuit met het steriele water (oplosmiddel) en steek de naald langzaam recht omlaag door het midden van de rubberstopper van de injectieflacon met Rilonacept Regeneron-poeder. Duw de plunjer van de injectiespuit helemaal naar beneden zodat het steriele water (oplosmiddel) in de injectiespuit in de injectieflacon stroomt (zie Afbeelding 7).



Afbeelding 7

3. Verwijder de injectiespuit en naald uit de stopper en gooi de aan de naald bevestigde injectiespuit en de injectieflacon met steriel water (oplosmiddel) in de prikbestendige container. Probeer niet de dop terug te zetten op de naald.
4. Houd de injectieflacon met het mengsel van poeder en steriel water (oplosmiddel) schuin (niet rechtop) met uw duim en een vinger aan de boven- en onderkant van de injectieflacon en schud de injectieflacon gedurende ongeveer een minuut snel heen en weer (zijwaarts).
5. Zet de injectieflacon terug op de tafel en laat de injectieflacon ongeveer 1 minuut rusten.
6. Controleer of de injectieflacon niet-opgeloste deeltjes of poederklonters bevat.
7. Wanneer het poeder niet helemaal is opgelost, schud de injectieflacon dan nog eens 30 seconden heen en weer. Laat de injectieflacon ongeveer 1 minuut rusten.
8. Herhaal stap 7 tot het poeder volledig is opgelost en de oplossing helder is.
9. De opgeloste Rilonacept Regeneron-oplossing moet een dikke, heldere vloeistof zijn, kleurloos tot lichtgeel. De oplossing niet gebruiken wanneer deze verkleurd of troebel is, of wanneer deze kleine deeltjes bevat (zie Afbeelding 8).

N.B.: Neem contact op met uw apotheker om opgelost Rilonacept Regeneron te melden dat verkleurd is of deeltjes bevat.

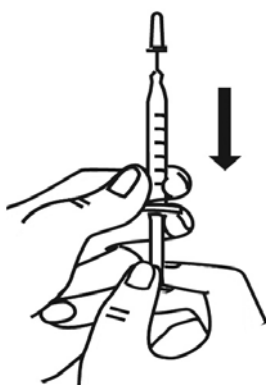


Afbeelding 8

10. Het is het best om door te gaan met de volgende stap en het geneesmiddel onmiddellijk te injecteren nadat het Rilonacept Regeneron-poeder in het steriele water (oplosmiddel) is opgelost. Het product kan indien nodig maximaal 3 uur lang op kamertemperatuur (20 tot 25 °C) worden bewaard. Houd Rilonacept Regeneron altijd uit het licht.

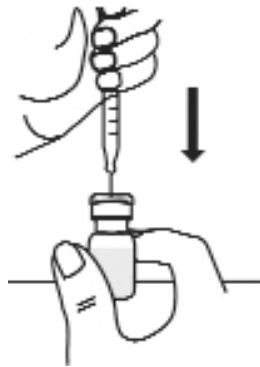
STAP 5: Prepareren van de injectie

1. Houd de injectieflacon met de oplossing op een stevig oppervlak en veeg de bovenkant van de injectieflacon af met een nieuw alcoholgaasje.
2. Open een wikkel met een nieuwe, steriele wegwerpnald. Open een wikkel met een nieuwe steriele wegwerpspuit. Bevestig de naald stevig op de injectiespuit zonder de naaldbescherming te verwijderen.
3. Houd de injectiespuit rechtop op ooghoogte. Laat de naaldbescherming zitten en trek de plunjer van de injectiespuit terug naar de markering die overeenkomt met de hoeveelheid van de door uw arts voorgeschreven te injecteren oplossing, waardoor de injectiespuit met lucht wordt gevuld (zie Afbeelding 9).



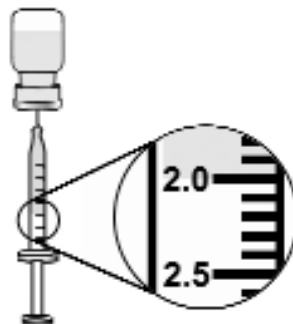
Afbeelding 9

4. Verwijder de naaldbescherming en pas op dat u de naald niet aanraakt. Houd de injectieflacon op een vlak oppervlak en steek de naald langzaam recht omlaag in door de stopper. Duw de plunjer omlaag en injecteer alle lucht in de injectieflacon (zie Afbeelding 10).



Afbeelding 10

5. Houd de injectieflacon in één hand en de injectiespuit in de andere hand en keer de injectieflacon voorzichtig om zodat de naald recht omhoog is gericht. Houd de injectieflacon op ooghoogte.
6. Houd de punt van de naald in de vloeistof en trek de plunjer langzaam weer terug tot de markering op de injectiespuit die overeenkomt met de door uw arts voorgeschreven hoeveelheid geneesmiddel (zie Afbeelding 11).



Afbeelding 11

7. Tik zachtjes op de injectienaald tot de luchtbelletjes naar de bovenkant van de injectiespuit komen. Duw daarna de plunjer voorzichtig en langzaam in zodat alle lucht door de naald wordt gedruwd..
8. Controleer om zeker te stellen dat u de door uw arts voorgeschreven hoeveelheid geneesmiddel in de injectiespuit hebt.
9. Gooi de injectieflacon weg in de prikbestendige container, ook als er nog wat geneesmiddel in de injectieflacon zit. Injectieflacons met Riloncept Regeneron maar één keer gebruiken.
10. Houd de injectiespuit en naald in uw hand, klaar voor injectie. Raak de naald niet aan met uw handen of laat hem niet in contact komen met andere oppervlakken. Voer de injectie uit zoals wordt beschreven in onderstaande Stap 6.

STAP 6: De injectie toedienen

1. Rilonacept Regeneron wordt in het weefsel direct onder de huidlagen geïnjecteerd. Het is niet de bedoeling dat hij in een spier, ader of slagader wordt gegeven.
- 2.

Waar injecteren?

Om uw huid gezond te houden dient u elke keer op een andere plek te injecteren.

Het veranderen van injectieplaatsen helpt irritatie te voorkomen en daardoor kan het geneesmiddel beter worden geabsorbeerd. Stel uw arts alle vragen die u hebt over het roteren van injectieplaatsen.

- Niet injecteren in gevoelige, rode of harde huid. Wanneer een plek gevoelig is of hard aanvoelt, kies dan een andere injectieplaats tot de gevoeligheid of “verharding” over is.
- Vertel uw arts over alle huidreacties inclusief roodheid, zwelling of verharding van de huid.
- Gebieden waarin u Rilonacept Regeneron kunt injecteren zijn onder meer de linker- of rechterkant van de buik en linker- en rechterdij. Wanneer de injectie door iemand anders aan u wordt gegeven, kunnen ook de bovenarmen worden gebruikt voor injectie (zie Afbeelding 12):

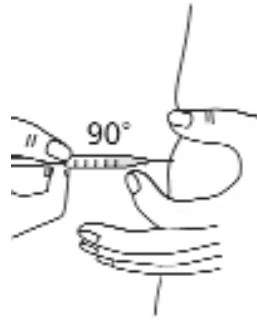
(Niet injecteren binnen een gebied van 5 cm rond de navel)



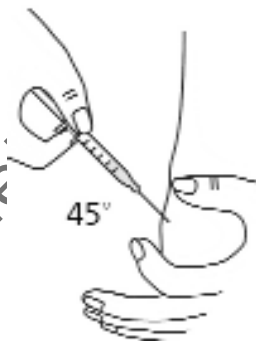
Afbeelding 12

2. Kies het gebied voor de injectie. Reinig het gebied in een ronddraaiende beweging met een nieuw alcoholgaasje. Begin in het midden van de plek en beweeg naar buiten. Laat de alcohol volledig opdrogen. U mag dit gebied niet meer aanraken voordat u injecteert.
3. Houd de injectiespuit als een potlood in één hand.

4. Pak met de andere hand voorzichtig een huidplooi op rond de voor injectie gereinigde plek.
5. Maak een snelle “dart-achtige” beweging om de naald recht in de huid te steken (hoek van 90°) (zie Afbeelding 13a). De plunjer tijdens het in de huid inbrengen van de naald niet omlaag duwen. Voor kleine kinderen of personen met weinig vet onder de huid moet u de naald misschien in een hoek van 45° houden (zie Afbeelding 13b).



Afbeelding 13a (volwassenen)



Afbeelding 13b (kleine kinderen, magere patiënten)

6. Laat de door u vastgehouden huidplooi los nadat de naald volledig in de huid zit.
7. Houd de injectiespuit met uw vrije hand bij de basis vast. Trek de plunjer zachtjes terug. Wanneer er bloed in de injectiespuit komt, is de naald in een bloedvat terechtgekomen. Verwijder de naald, gooi de injectiespuit en naald weg. Begin opnieuw met ‘STAP 1: Klaarmaken voor een injectie’ met behulp van nieuwe spullen.
8. Wanneer er geen bloed verschijnt, injecteert u al het geneesmiddel in de injectiespuit in een langzaam, gestaag tempo waarbij u de plunjer helemaal omlaag duwt. Het kan ongeveer 30 seconden duren om de gehele dosis te injecteren.
9. Trek de naald uit de huid en houd een steriel gaasje gedurende een paar seconden op de injectieplaats.

10. Zet de bescherming niet terug op de naald. Gooi de flacons, gebruikte injectiespuiten en naalden weg in de prikbestendige container. De container niet recyclen. Gooi injectieflacons, naalden of injectiespuiten niet weg bij huishoudelijk afval.
11. Bewaar de prikbestendige container buiten het bereik van kinderen. Wanneer de container ongeveer twee derde vol is, doe hem dan op de door uw arts of apotheker opgedragen wijze weg.
12. Gebruikte alcoholgaasjes kunnen bij het huishoudelijke afval worden gedaan.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

De volgende informatie is uitsluitend bestemd voor artsen of andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg en wordt geleverd als scheurfolder:

Indicatie

Rilonacept Regeneron is geïndiceerd voor het behandelen van cryopyrine-geassocieerde periodieke syndromen (CAPS) met ernstige symptomen, inclusief familiair koud auto-inflammatoir syndroom (FCAS) en syndroom van Muckle-Wells (MWS), bij volwassenen en kinderen van 12 jaar en ouder.

Dosering

Volwassenen

De behandeling van volwassenen dient geïnitieerd te worden met een laaddosis van 320 mg. De dosering dient te worden voortgezet met eens per week een injectie van 160 mg. Rilonacept Regeneron dient niet vaker dan eens per week te worden gegeven.

Pediatrische populatie (12 tot 17 jaar oud)

De behandeling dient te worden geïnitieerd met een laaddosis van 4,4 mg/kg, tot maximaal 320 mg. De dosering dient te worden voortgezet met eens per week een injectie van 2,2 mg/kg, tot maximaal 160 mg (zie Tabel 1). De dosering voor kinderen dient te worden aangepast naarmate het kind groeit. Men dient de patiënt of verzorger te adviseren met de behandelende arts te praten alvorens de dosis aan te passen. De ervaring bij kinderen is beperkt. Tijdens het klinische programma voor CAPS werden 8 adolescenten van 12-17 jaar gedurende maximaal 18 maanden behandeld.

Pediatrische populatie (tot 12 jaar oud)

Er is geen relevante informatie voor het gebruik van Rilonacept Regeneron bij kinderen met CAPS jonger dan 12 jaar, daarom wordt het afgeraden bij deze pediatrische leeftijdsgroep.

Ouderen (65 jaar of ouder)

Beschikbare gegevens geven aan dat dosisaanpassing op basis van gevorderde leeftijd niet nodig is. De klinische ervaring met patiënten boven de 65 jaar is echter beperkt, daarom is voorzichtigheid geboden.

Nierfunctiestoornis

Aanpassing van de dosis is niet nodig voor patiënten met een milde, matige of ernstige nierfunctiestoornis of nierziekte in het eindstadium. De klinische ervaring met dergelijke patiënten is echter beperkt.

Leverfunctiestoornis

Rilonacept Regeneron is niet bestudeerd bij patiënten met leverfunctiestoornis.

Wijze van toediening

Rilonacept Regeneron is uitsluitend voor subcutaan gebruik. Het is niet bedoeld voor intraveneus of intramusculair gebruik.

De laaddosis voor volwassenen dient te worden toegediend als twee subcutane injecties van 2 ml (in totaal 320 mg rilonacept) op dezelfde dag op verschillende plaatsen toegediend. De volgende doses worden eens per week toegediend als subcutane injectie van 2 ml (160 mg rilonacept).

Voor pediatrische patiënten wordt de dosis toegediend als één of twee (voor laaddosis) subcutane injecties met een maximaal injectievolume van 2 ml in een enkele injectie.

Voor het gemak wordt het overeenkomende dosisevolume voor wekelijkse injectie bij pediatrische patiënten getoond in de onderstaande Tabel 1.

Tabel 1: Rilonacept Regeneron dosisvolume (na reconstitutie) per lichaamsgewicht voor pediatrische patiënten in de leeftijd van 12-17 jaar

Gewichtsbereik (kg)	Dosisvolume (ml)
23,6 tot 27,2	0,7
27,3 tot 30,8	0,8
30,9 tot 34,4	0,9
34,5 tot 38,1	1
38,2 tot 41,7	1,1
41,8 tot 45,4	1,2
45,5 tot 49,0	1,3
49,1 tot 52,6	1,4
52,7 tot 56,3	1,5
56,4 tot 59,9	1,6
60,0 tot 63,5	1,7
63,6 tot 67,2	1,8
67,3 tot 70,8	1,9
70,9 of meer	2

Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.

De injectieflacons in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Na reconstitutie kan het product op kamertemperatuur worden bewaard, maar dient binnen drie uur na reconstitutie te worden gebruikt omdat de oplossing geen conserveringsmiddel bevat.

Instructies voor reconstitutie en toediening

Instructies voor reconstitutie

Met behulp van aseptische techniek dient Rilonacept Regeneron-poeder voorafgaand aan toediening te worden gereconstitueerd met 2,3 ml oplosmiddel (water voor injecties).

De 2,3 ml oplosmiddel dient uit de flacon met oplosmiddel die direct is bevestigd aan een 3 ml injectiespuit te worden verwijderd en vervolgens te worden geïnjecteerd in de injectieflacon met poeder voor reconstitutie met behulp van de 27 G, 12,7 mm naald, zodat een uiteindelijk reconstitutievolume van 2,75 ml wordt verkregen. De voor reconstitutie gebruikte naald en injectiespuit dient vervolgens te worden weggegooid en dient niet te worden gebruikt voor subcutane injecties. Na toevoeging van het oplosmiddel, dient de inhoud van de injectieflacon te worden gereconstitueerd door de injectieflacon gedurende ongeveer één minuut te schudden en daarna een minuut te laten rusten. De resulterende oplossing van 80 mg/ml is voldoende om een verwijderbaar volume van maximaal 2 ml voor subcutane toediening mogelijk te maken.

De gereconstitueerde oplossing is viskeus, transparant en kleurloos tot lichtgeel. Voorafgaand aan injectie dient de gereconstitueerde oplossing zorgvuldig te worden geïnspecteerd op verkleuring of deeltjesmateriaal. Wanneer er verkleuring is of deeltjesmateriaal in de oplossing zit, mag het product niet worden gebruikt.

Instructies voor toediening

Met behulp van aseptische techniek dient het aanbevolen dosisvolume, tot maximaal 2 ml (160 mg) van de oplossing, te worden verwijderd met een nieuwe 27 G, 12,7 mm injectienaald bevestigd aan een nieuwe injectiespuit voor subcutane injectie.

Locaties voor subcutane injectie, zoals de buik, dij of bovenarm dienen te worden afgewisseld. Injecties dienen nooit te worden gegeven op locaties met een bloeding, die rood, gevoelig of hard zijn.

De initiële toediening van Rilonacept Regeneron door een patiënt of zorgverlener dient plaats te vinden onder leiding van een getrainde beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg. Voor verdere zelftoediening door patiënten, dient passende instructie in correcte injectietechniek te worden gegeven en het vermogen die techniek toe te passen te worden bevestigd.

Verwijdering

Elke injectieflacon dient alleen voor een enkele dosis te worden gebruikt. De injectieflacon dient na verwijdering van de oplossing te worden opgeruimd.

Patiënten of hun zorgverleners dienen geïnstrueerd te worden over de juiste procedure voor het opruimen van de injectieflacons, naalden en injectiespuiten.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd