

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rilonacept Regeneron 80 mg/ml proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka z proszkiem zawiera 220 mg rylonaceptu. Po rozpuszczeniu każdy ml roztworu zawiera 80 mg rylonaceptu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Proszek jest biały do prawie białego.

Rozpuszczalnik jest przezroczystym bezbarwnym roztworem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Lek Rilonacept Regeneron wskazany jest do leczenia okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes - CAPS*) z ciężkimi objawami, w tym rodzinnej zimnej pokrzywki (ang. *Familial Cold Autoinflammatory Syndrome – FCAS*) i zespołu Muckle-Wellsa (ang. *Muckle-Wells Syndrome – MWS*) u dorosłych i dzieci w wieku 12 lat i starszych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza specjalistę doświadczonego w diagnozowaniu i leczeniu CAPS.

Po odpowiednim przeszkoleniu w zakresie techniki wstrzykiwań, pacjenci mogą sami podawać sobie Rilonacept Regeneron, o ile lekarz uzna, że jest to możliwe i będzie zapewniona możliwość zasięgnięcia w razie potrzeby konsultacji i kontroli lekarskiej.

Dawkowanie

Dorośli

Leczenie dorosłych należy rozpocząć dawką wysycającą 320 mg. Następnie produkt należy wstrzykiwać raz na tydzień, w dawce 160 mg. Rilonacept Regeneron nie powinien być podawany częściej niż raz na tydzień.

Populacja pediatryczna (od 12 do 17 lat)

Leczenie należy rozpocząć dawką wysycającą 4,4 mg/kg, maksymalnie 320 mg. Kolejne dawki należy podawać w formie wstrzyknięć w dawce 2,2 mg/kg, maksymalnie 160 mg, raz w tygodniu (patrz Tabela 1). W miarę wzrostu dziecka należy odpowiednio dostosowywać dawkowanie. Należy zalecić pacjentowi lub opiekunowi, żeby przed zmianą dawki zasięgnął porady lekarza prowadzącego. Doświadczenie dotyczące stosowania produktu u dzieci jest ograniczone. W programie klinicznym dotyczącym CAPS, leczeniem trwającym do 18 miesięcy objęto 8 osób w wieku młodzieńczym w wieku od 12 do 17 lat.

Populacja pediatryczna (do 12 lat)

Ze względu na brak dostępnych danych dotyczących stosowania produktu Rilonacept Regeneron u dzieci z CAPS, w wieku poniżej 12 roku życia, lek ten nie jest zalecany do stosowania w tej pediatrycznej grupie wiekowej.

Pacjenci w podeszłym wieku (65 lat lub więcej)

Dostępne dane wskazują, że modyfikacja dawki nie jest wymagana ze względu na podeszły wiek. Doświadczenie kliniczne z pacjentami powyżej 65 lat jest jednakże ograniczone i w związku z tym należy zachować ostrożność (patrz punkt 5.1).

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest wymagana zmiana dawki u pacjentów z łagodnym, umiarkowanym i ciężkim uszkodzeniem czynności nerek lub schyłkową niewydolnością nerek. Jednakże doświadczenie kliniczne z tą grupą pacjentów jest ograniczone.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania produktu leczniczego Rilonacept Regeneron u pacjentów z niewydolnością wątroby.

Sposób podawania

Rilonacept Regeneron jest przeznaczony wyłącznie do podawania podskórnego. Produkt leczniczy nie jest przeznaczony do podawania dożylnego ani domięśniowego.

Instrukcja dotycząca rekonstrukcji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Dawka wysycająca dla dorosłych powinna być podawana jako dwa podskórne wstrzyknięcia po 2 ml (w sumie 320 mg rylonaceptu) wykonane w tym samym dniu w różne miejsca. Kolejne dawki są podawane w formie podskórnych wstrzyknięć po 2 ml (160 mg rylonaceptu) raz na tydzień.

U pacjentów w wieku dziecięcym dawka jest podawana jako jedno lub dwa (dla dawki wysycającej) podskórne wstrzyknięcia o maksymalnej objętości pojedynczego wstrzyknięcia wynoszącej 2 ml.

Dla ułatwienia w Tabeli 1. zamieszczonej poniżej podano objętości dawek odpowiadające cotygodniowym wstrzyknięciom u pacjentów w wieku dziecięcym.

Tabela 1: Objętości dawek produktu leczniczego Rilonacept Regeneron (po rozpuszczeniu) w zależności od masy ciała dla pacjentów w wieku dziecięcym 12 – 17 lat

Masa ciała (kg)	Objętość dawki (ml)
23,6 do 27,2	0,7
27,3 do 30,8	0,8
30,9 do 34,4	0,9
34,5 do 38,1	1
38,2 do 41,7	1,1
41,8 do 45,4	1,2
45,5 do 49,0	1,3
49,1 do 52,6	1,4
52,7 do 56,3	1,5
56,4 do 59,9	1,6
60,0 do 63,5	1,7
63,6 do 67,2	1,8
67,3 do 70,8	1,9
70,9 lub więcej	2

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na rylonacept lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
Aktywne, ciężkie zakażenia (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Poważne zakażenia

Zablokowanie interleukiny-1 (IL-1) może wpływać na odpowiedź immunologiczną na zakażenia. Poważne, zagrażające życiu zakażenia zgłaszano niezbyt często u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Rilonacept Regeneron.

W otwartym przedłużonym badaniu u jednego pacjenta rozwinęło się bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i pacjent zmarł. Podawanie produktu leczniczego Rilonacept Regeneron należy wstrzymać, jeśli u pacjenta rozwinie się poważne zakażenie. Nie należy rozpoczynać leczenia u pacjenta z ostrym lub przewlekłym zakażeniem (patrz punkt 4.3). Lekarz powinien zachować ostrożność zalecając produkt leczniczy Rilonacept Regeneron pacjentom z nawracającymi zakażeniami w wywiadzie lub z innymi chorobami podstawowymi, które mogą ich predysponować do zakażeń.

Z uwagi na tłumienie reakcji zapalnej przez produkt leczniczy Rilonacept Regeneron, należy zwrócić szczególną uwagę na wykluczenie utajonych zakażeń u pacjentów.

Inhibitory czynnika martwicy nowotworów (ang. *Tumour necrosis factor* – TNF) są związane ze zwiększonym ryzykiem reaktywacji utajonej gruźlicy. Nie wiadomo, czy stosowanie inhibitorów IL-1, takich jak rylonacept, zwiększa ryzyko reaktywacji gruźlicy lub zakażeń oportunistycznych. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Rilonacept Regeneron należy przebadać wszystkich pacjentów w celu wykrycia zarówno aktywnej jak i nieaktywnej (utajonej) gruźlicy.

Niezalecane połączenia leków

Połączenie produktu leczniczego Rilonacept Regeneron z inhibitorami TNF nie było oceniane w badaniach klinicznych. Wzrost częstości występowania poważnych zakażeń był związany z podawaniem innego inhibitora IL-1 w połączeniu z inhibitorem TNF.

Nie należy stosować produktu leczniczego Rilonacept Regeneron z inhibitorami TNF ze względu na zwiększone ryzyko poważnych zakażeń (patrz punkt 4.5).

Równoczesne stosowanie produktu leczniczego Rilonacept Regeneron z innymi inhibitorami IL-1 nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

Nadwrażliwość

Nie obserwowano reakcji nadwrażliwości związanych z leczeniem produktem leczniczym ARCLYST w początkowym programie badań klinicznych. Jeśli jednak wystąpi reakcja nadwrażliwości, należy natychmiast i trwale zaprzestać podawania produktu leczniczego Rilonacept Regeneron i rozpocząć odpowiednie leczenie.

Nie można wykluczyć ryzyka wystąpienia ciężkich reakcji nadwrażliwości, które nierzadko pojawiają się w związku ze wstrzykiwaniem produktów białkowych (patrz punkt 4.3).

Immunogenność

Przeciwciała skierowane przeciwko domenie receptorowej rylonaceptu zostały wykryte w teście ELISA u 35% pacjentów (19 z 55) leczonych przez przynajmniej 6 tygodni w ramach badania klinicznego. Nie stwierdzono związku pomiędzy aktywnością przeciwciał a skutecznością kliniczną czy bezpieczeństwem.

Neutropenia

Neutropenia (bezwzględna liczba neutrofili $< 1,5 \times 10^9/l$) była często obserwowana przy podawaniu innych leków hamujących IL-1 w populacji pacjentów (reumatoidalne zapalenie stawów) innej niż z CAPS. Neutropenia była często obserwowana u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (stosowanie nie zatwierdzone), którym podawano produkt leczniczy Rilonacept Regeneron podskórnice w trakcie badań klinicznych. U żadnego z tych pacjentów nie wystąpiła poważna infekcja związana z neutropenią. Chociaż neutropenia nie była zbyt często obserwowana u pacjentów z CAPS, przebadano niewielką liczbę pacjentów. Nie należy rozpoczynać leczenia pacjentów z neutropenią produktem leczniczym Rilonacept Regeneron. Zaleca się oznaczenie liczby neutrofili przed rozpoczęciem leczenia, po 1 do 2 miesięcy i następnie okresowo podczas otrzymywania produktu leczniczego Rilonacept Regeneron. Jeśli u pacjenta pojawi się neutropenia, należy często kontrolować bezwzględną liczbę neutrofili i rozważyć wstrzymanie leczenia.

Nowotwory

Nie jest znany wpływ leczenia produktem leczniczym Rilonacept Regeneron na rozwój nowotworów. Jednakże stosowanie leków immunosupresyjnych, włączając produkt leczniczy Rilonacept Regeneron, może zwiększać ryzyko wystąpienia nowotworu.

Szczepionki

Nie należy podawać żywych szczepionek jednocześnie z produktem leczniczym Rilonacept Regeneron (patrz punkt 4.5). Przed rozpoczęciem terapii produktem leczniczym Rilonacept Regeneron, pacjenci dorośli i w wieku dziecięcym powinni otrzymać wszystkie zalecane szczepienia, w tym szczepionkę przeciwko pneumokokom i inaktywowaną szczepionkę przeciwko grypie.

Zmiany w profilu lipidowym

Należy kontrolować pacjentów pod kątem zmian w ich profilu lipidowym i w razie konieczności zapewnić leczenie (patrz punkt 4.8).

Mutacje w genie NLRP3

Wszystkie przypadki w badaniach klinicznych miały potwierdzoną mutację w genie NLRP3. Skuteczność nie została oszacowana u pacjentów bez potwierdzonej mutacji w genie NLRP3.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Równoczesne podawanie produktu leczniczego Rilonacept Regeneron z jakimkolwiek inhibitorem TNF nie jest zalecane (patrz punkt 4.4), ponieważ z podawaniem innych produktów blokujących IL-1 łącznie z inhibitorami TNF była powiązana podwyższona częstość występowania poważnych zakażeń.

Równoczesne podawanie produktu leczniczego Rilonacept Regeneron z innymi inhibitorami IL-1 nie było badane i dlatego nie jest zalecane.

Tworzenie enzymów CYP450 jest hamowane przez zwiększony poziom cytokin w trakcie toczącego się przewlekłego zapalenia. Dlatego oczekuje się, że cząsteczka, która wiąże się z IL-1, taka jak rylonacept, znormalizuje tworzenie enzymów CYP450. Jest to klinicznie istotne z punktu widzenia substratów CYP450 o wąskim wskaźniku terapeutycznym, których dawki są dopasowywane indywidualnie (np. warfaryny). U pacjentów leczonych tego typu lekami, po włączeniu produktu leczniczego Rilonacept Regeneron, należy monitorować efekt terapeutyczne lub oznaczać poziom w osoczu. Może zaistnieć konieczność indywidualnego dopasowania dawki.

Brak danych dotyczących wpływu żywych szczepionek lub wtórnej transmisji zakażeń poprzez żywe szczepionki u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Rilonacept Regeneron. W związku z tym nie należy podawać żywych szczepionek łącznie z produktem leczniczym Rilonacept Regeneron, chyba że korzyści znacznie przewyższają istniejące ryzyko. Jeżeli istnieje konieczność podania żywych szczepionek po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Rilonacept Regeneron, zaleca się

odczekanie przynajmniej 6 tygodni od momentu ostatniego wstrzyknięcia produktu leczniczego Rilonacept Regeneron i podanie szczepionki przed kolejną dawką (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania rylonaceptu u kobiet w ciąży. Badania dotyczące toksycznego wpływu na reprodukcję prowadzone na zwierzętach nie wykazały wpływu produktu na płodność i morfologię płodu. Badania na ciężarnych małpach wykazały jednak zmniejszone stężenia estrogenu (patrz punkt 5.3). Zagrożenie dla płodu/matki nie jest znane. Kobiety powinny stosować skuteczne metody antykoncepcyjne podczas leczenia produktem leczniczym Rilonacept Regeneron oraz przez kolejne 6 tygodni po podaniu ostatniej dawki. W związku z tym, kobiety w ciąży oraz kobiety, które chciałyby zajść w ciążę powinny być leczone wyłącznie po dokładnej ocenie korzyści i ryzyka.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy rylonacept przenika do mleka u ludzi lub zwierząt. Podejmując decyzję o kontynuacji/przerwaniu karmienia piersią lub o kontynuacji/przerwaniu stosowania produktu leczniczego Rilonacept Regeneron należy wziąć pod uwagę korzyść dla dziecka z karmienia piersią i korzyść dla matki z terapii produktem leczniczym Rilonacept Regeneron.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu może być upośledzona przez niektóre objawy CAPS. Pacjenci, u których występują zawroty głowy podczas leczenia produktem leczniczym Rilonacept Regeneron powinni wstrzymać się z prowadzeniem pojazdów mechanicznych i obsługiwaniem urządzeń mechanicznych w ruchu do momentu całkowitego ustąpienia objawów.

4.8 Działania niepożądane

W badaniach klinicznych większość powiązanych działań niepożądanych została sklasyfikowana jako reakcje w miejscu wstrzyknięcia, które wystąpiły u około 50% pacjentów w badaniu 3 fazy. Ciężkość zgłaszanych reakcji w miejscu wstrzyknięcia była przeważnie łagodna do umiarkowanej. Żaden pacjent nie wycofał się z badania z powodu reakcji w miejscu wstrzyknięcia.

Działania niepożądane produktu leczniczego Rilonacept Regeneron zgłoszone w czasie programu badań 2/3 fazy przez 109 pacjentów, niektórych leczonych przez okres dłuższy niż 2 lata, wymieniono poniżej zgodnie z następującą klasyfikacją dotyczącą częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$).

Ponieważ badana grupa pacjentów była nieliczna, działania niepożądane, które wystąpiły u 2 lub więcej pacjentów zostały sklasyfikowane jako występujące „często”.

**Tabela 2: Reakcje niepożądane występujące podczas stosowania produktu leczniczego
Rilonacept Regeneron u pacjentów z CAPS**

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Reakcja niepożądana	Częstość
Zaburzenia ogólne i stany miejscu podania	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia, włączając w to rumień, zasinienie, świąd, opuchliznę, stan zapalny, ból, stan zapalny skóry, obrzęk, pokrzywkę, pęcherzyki	Bardzo często
	Uczucie zmęczenia	Często
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Infekcje górnych dróg oddechowych; zapalenie zatok	Bardzo często
	Zapalenie oskrzeli; nieżyt żołądka i jelit; zakażenia wirusowe; zakażenia skóry, oczu i ucha; zapalenie płuc	Często
	Bakteryjne zapalenie opon mózgowych	Niezbyt często
Badania diagnostyczne	Podwyższona liczba granulocytów eozynoficznych we krwi	Często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bardzo często
	Zawroty głowy	Często
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie, zaczerwienienie	Często
Zaburzenia ucha i błędnika	Zawroty głowy	Często
Zaburzenia oka	Zapalenie tęczówki	Niezbyt często
Zaburzenia psychiczne	Niepokój, bezsenność	Często
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość	Często

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Podczas części A kluczowego badania (patrz punkt 5.1), częstość występowania u pacjentów zakażeń uznanych przez badacza za związane z leczeniem była większa w przypadku grupy otrzymującej produkt leczniczy Rilonacept Regeneron (9%) niż placebo (0%). W części B, obejmującej randomizowane wycofywanie z leczenia, częstość występowania zakażeń była podobna w przypadku pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Rilonacept Regeneron (0%) i placebo (4%). Część A badania rozpoczęła się w miesiącach zimowych, podczas gdy część B w przeważającej części przeprowadzona była w miesiącach letnich.

W badaniach z kontrolą placebo, dotyczących różnorodnych populacji pacjentów, w których wzięło udział 336 pacjentów leczonych rylonaceptem i 165 pacjentów przyjmujących placebo, częstość występowania zakażeń wynosiła odpowiednio dla rylonaceptu i placebo 6,8% i 3% (0,44 na rok narażenia pacjenta i 0,19 na rok narażenia pacjenta).

Poważne zakażenia

W badaniu otwartym chorych na CAPS jeden pacjent zmarł z powodu zapalenia zatok i bakteryjnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (wywołanego przez *Streptococcus pneumoniae*).

W badaniu pacjentów z chorobą Still'a dorosłych, u jednego pacjenta rozwinęło się zakażenie łokcia bakterią *Mycobacterium intracellulare* po dostawowym wstrzyknięciu glikokortykoidu i późniejszej miejscowej ekspozycji na podejrzaną źródło mykobakterii. W badaniu u pacjentów z polimialgią reumatyczną u jednego pacjenta rozwinęło się zapalenie oskrzeli i zatok, które wymagało hospitalizacji.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Podczas początkowej części kluczowego badania klinicznego z kontrolą placebo u pacjentów leczonych produktem leczniczym Rilonacept Regeneron wzrosły średnie wartości hemoglobiny, a zmniejszyła się liczba neutrofili i płytek. Nie uznaje się tych zmian za istotne klinicznie i mogły one

zostać spowodowane związanym z CAPS zmniejszeniem wartości tych parametrów w przewlekłym stanie zapalnym, będącym zjawiskiem ubocznym odpowiedzi ostrej fazy.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

U pacjentów z CAPS najczęstszym i konsekwentnie zgłaszanym zdarzeniem niepożądanym związanym z leczeniem była reakcja w miejscu wstrzyknięcia. Do reakcji w miejscu wstrzyknięcia zalicza się rumień, opuchliznę, świąd i zasinienie. Większość reakcji w miejscu wstrzyknięcia utrzymywała się od jednego do dwóch dni. W badaniach pacjentów z CAPS żadnej reakcji w miejscu wstrzyknięcia nie oceniono jako ciężkiej i żaden pacjent nie przerwał udziału w badaniu z jej powodu.

Immunogenność

Przeciwciała skierowane przeciwko domenie receptorowej rylonaceptu zostały wykryte w teście ELISA u pacjentów chorujących na CAPS, po leczeniu produktem leczniczym ARCALST w ramach badań klinicznych. U 19 z 55 pacjentów (35%), którzy otrzymywali produkt leczniczy Rilonacept Regeneron przez co najmniej 6 tygodni, przynajmniej raz wynik testu był dodatni dla przeciwciał wiążących powstałych w wyniku leczenia. Spośród 19 pacjentów u 7 wynik testu był dodatni w ostatnim oznaczeniu (18. lub 24. tydzień otwartego przedłużonego okresu), a u 5 pacjentów przynajmniej raz wynik testu był dodatni dla przeciwciał neutralizujących. Nie obserwowano związku pomiędzy aktywnością przeciwciał a kliniczną skutecznością lub bezpieczeństwem.

Dane ukazują odsetek pacjentów z pozytywnym wynikiem swoistych testów na przeciwciała przeciwko częsteczce rylonaceptu, i są one w dużym stopniu zależne od czułości i swoistości tych testów. Na częstość występowania pozytywnych wyników w testach na przeciwciała mogą wpływać liczne czynniki, w tym czułość i swoistość testu, obchodzenie się z próbką, równocześnie podawane leki i choroba podstawowa. Z tych powodów, porównanie częstości występowania przeciwciał przeciwko rylonaceptowi z częstością występowania przeciwciał przeciwko innym produktom może wprowadzać w błąd.

Zmiany w parametrach lipidowych

Stężenie cholesterolu i lipidów może być zmniejszone u pacjentów z przewlekłym stanem zapalnym. U pacjentów z CAPS po 6 tygodniach otwartego leczenia produktem leczniczym Rilonacept Regeneron, w porównaniu do okresu przed terapią, średnie stężenie całkowitego cholesterolu, cholesterolu HDL, cholesterolu LDL i trójglicerydów zwiększyło się odpowiednio o 19 mg/dl, 2 mg/dl, 10 mg/dl i 57 mg/dl. Lekarze powinni kontrolować profil lipidowy swoich pacjentów (np. po 2-3 miesiącach), oraz na podstawie czynników ryzyka sercowo-naczyniowego i aktualnych wytycznych rozważyć leczenie obniżające poziom lipidów.

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania. Maksymalna ilość produktu, którą można bezpiecznie podać, nie została określona.

Dożylne podanie produktu leczniczego Rilonacept Regeneron w dawkach do 2000 mg miesięcznie w innej populacji pacjentów przez okres do 6 miesięcy było zazwyczaj dobrze tolerowane. W badaniu pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów, u jednego pacjenta rozwinęła się przejściowa neutropenia (bezwzględna liczba neutrofilów $< 1 \times 10^9/l$) po otrzymaniu bardzo dużej dawki (2000 mg). Podczas badań klinicznych maksymalne dawki tygodniowe do 320 mg były podawane podskórnie przez okres do około 2 lat lub więcej u niewielkiej liczby pacjentów z CAPS i przez okres do 6 miesięcy u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) bez stwierdzenia toksyczności ograniczającej dawkę.

W przypadku przedawkowania wskazana jest obserwacja pacjenta w kierunku oznak czy objawów działań niepożądanych i natychmiastowe włączenie odpowiedniego leczenia objawowego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory interleukin, kod ATC: L04AC04

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą „dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach”. Oznacza to, że ze względu na rzadkie występowanie choroby nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej korzyści i ryzyka związanych ze stosowaniem tego produktu leczniczego. EMA będzie dokonywać przeglądu wszystkich dostępnych nowych informacji o produkcie raz do roku i uzupełniać ChPL, jeśli będzie to konieczne.

Mechanizm działania

Ryloncept jest dimerycznym białkiem fuzyjnym, składającym się z domeny łączącej ligand zewnątrzkomórkowej części ludzkiego receptora interleukiny-1 typu I (IL-1RI) i pomocniczego białka receptora IL-1 (IL-1RAcP) połączonego liniowo z częścią Fc ludzkiego przeciwciała IgG1. Ryloncept przyłącza się do cytokiny IL-1 i blokuje jej aktywność, wiążąc zarówno IL-1 β jak i IL-1 α , które są głównymi cytokinami prozapalnymi, biorącymi udział w wielu chorobach zapalnych. Ryloncept wiąże również endogenne antagonisty receptora IL-1 (IL-1ra), jednakże ze słabszym powinowactwem niż dla IL-1 β lub IL-1 α .

Efekty farmakodynamiczne

W badaniach klinicznych, pacjenci z CAPS z niekontrolowanym zwiększonym wytwarzaniem IL-1 β wykazywali szybką odpowiedź na leczenie rylonceptem, tj. wskaźniki laboratoryjne, takie jak poziom białka C-reaktywnego (CRP) oraz surowiczego składnika amyloidu A, leukocytoza oraz duża ilość płytek krwi, szybko wróciły do normy.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Bezpieczeństwo i skuteczność rylonceptu w leczeniu CAPS, w tym pacjentów z FCAS, znanym także jako zespół rodzinnej zimnej pokrzywki i MWS, zostało udowodnione w randomizowanym badaniu przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z kontrolą placebo, wykonanym w dwóch kolejnych częściach (A i B) u tych samych pacjentów. 47 pacjentów włączono do części badania dotyczącej skuteczności, w tym 44 z rozpoznaniem FCAS oraz 3 z MWS. Dwunastu dodatkowych pacjentów włączono w czasie przedłużenia otwartego badania, w którym zebrano dane dotyczące skuteczności, w tym 8 dorosłych z rozpoznaniem FCAS oraz 4 osoby w wieku młodzieńczym (13-16 lat), spośród których u 3 rozpoznano FCAS, a u 1 równocześnie FCAS i MWS. Dodatkowo 4 pacjentów w wieku młodzieńczym (12-17 lat) ze stwierdzonym FCAS włączono do przedłużenia otwartego badania w którym nie zebrano danych dotyczących skuteczności. Nie oceniano skuteczności rylonceptu u pacjentów bez potwierdzonej mutacji genu NLRP3/CIAS1.

Częścią A był 6-tygodniowy okres randomizowanego badania, przeprowadzonego metodą podwójnie ślepej próby z kontrolą placebo, którego celem była ocena cotygodniowej dawki 160 mg rylonceptu po początkowej wysycającej dawce 320 mg. Natychmiast po części A następowała część B badania. Część B składała się z 9-tygodniowego badania o charakterze pojedynczej ślepej próby, w trakcie którego wszyscy pacjenci otrzymywali 160 mg rylonceptu tygodniowo, po którym następowało 9-tygodniowe badanie przeprowadzone metodą podwójnej ślepej próby, polegające na randomizowanym wycofywaniu leku. W tym okresie pacjenci byli losowo przypisywani do grupy, która dalej otrzymywała 160 mg rylonceptu tygodniowo lub do grupy otrzymującej placebo. Pacjentom dano możliwość uczestnictwa w 24-tygodniowej, otwartej, przedłużonej fazie leczenia, podczas której wszyscy pacjenci byli leczeni rylonceptem w dawce 160 mg tygodniowo.

Używając dzienniczka samooceny pacjenci oceniali, w skali od 0 (brak objawów) do 10 (bardzo nasilone objawy), nasilenie następujących pięciu objawów CAPS: ból stawów, wysypkę, gorączkę/dreszcze, zaczerwienienie/ból oczu i zmęczenie. Badanie oceniało średnią punktację objawu na podstawie zmiany między początkiem a końcem terapii.

Zmiany w średniej punktacji objawów dla randomizowanego, obejmującego równoległe grupy pacjentów okresu badania (część A) i randomizowanego okresu wycofywania leku (część B) zostały przedstawione w Tabeli 3. W części A badania, u pacjentów leczonych rylonacceptem, średnie nasilenie objawów zmniejszyło się o 84% w porównaniu do 13% u pacjentów, którym podawano placebo ($p<0,0001$). W części B, u pacjentów, którym zmieniono lek na placebo, średnie nasilenie objawów wzrosło w porównaniu do pacjentów wciąż otrzymujących rylonaccept.

U większości pacjentów zmniejszenie nasilenia kluczowych objawów było obserwowane w ciągu jednego dnia od rozpoczęcia leczenia rylonacceptem. Pacjenci leczeni rylonacceptem doświadczyli większej poprawy w każdym z pięciu ocenianych objawów w porównaniu do pacjentów leczonych placebo.

Średnia liczba objawowych „zapalnych” dni (zdefiniowanych jako dzień, w którym średnie nasilenie objawów w dzienniczku pacjenta było wyższe niż 3) podczas 21-dniowego okresu przed włączeniem leczenia i w okresie końcowym leczenia w trakcie części A badania, zmniejszyła się z 8,6 przed rozpoczęciem leczenia do 0,1 w końcowym okresie leczenia w grupie z rylonacceptem w porównaniu do zmiany z 6,2 do 5,0 w grupie przyjmującej placebo ($p<0,0001$ vs. placebo).

W grupie z rylonacceptem w porównaniu z grupą z placebo, znacząco większy odsetek pacjentów doświadczył poprawy całkowitego wyniku od początku leczenia o przynajmniej 30% (96% vs. 29% pacjentów), o przynajmniej 50% (87% vs. 8%) i o przynajmniej 75% (70% vs. 0%) ($p<0,0001$).

W części A i części B, zarówno całościowa ocena aktywności choroby przez lekarza i pacjenta, jak i ocena przez pacjenta stopnia spowodowanego chorobą ograniczenia jego dziennej aktywności, wykazały znaczącą poprawę u pacjentów leczonych rylonacceptem w porównaniu do pacjentów, którym podawano placebo.

Średni poziom białka C-reaktywnego (ang. *C reactive protein* – CRP), w porównaniu do okresu przed leczeniem, znacząco obniżył się u pacjentów leczonych rylonacceptem, podczas gdy pozostał nie zmieniony u pacjentów, którym podawane było placebo. Podawanie rylonacceptu prowadzi także do znaczącego spadku osoczowego amyloidu A (ang. *Serum amyloid A* – SAA) do poziomu normy, w porównaniu do poziomu przed rozpoczęciem leczenia.

Podczas otwartego, przedłużonego okresu badania, zmniejszenie średniej punktacji objawów, poziomu CRP w surowicy i SAA w surowicy utrzymywało się przez okres do 1 roku.

Tabela 3: Średnia punktacja objawów u dorosłych (w wieku 18 lat i starszych)

Część A	Placebo (n=24)	Rylonaccept (n=23)	Część B	Placebo (n=23)	Rylonaccept (n=22)
Okres przed leczeniem (Tygodnie -3 do 0)	2,4	3,1	Okres początkowy, dla pacjentów przyjmujących rylonaccept (Tygodnie 13 do 15)	0,2	0,3
Okres zakończenia badania (Tygodnie 4 do 6)	2,1	0,5	Okres zakończenia badania (Tygodnie 22 do 24)	1,2	0,4
Średnia zmiana od rozpoczęcia do zakończenia leczenia	-0,3	-2,6*	Średnia zmiana od rozpoczęcia do zakończenia leczenia	0,9	0,1**
Wartość p dla porównania zmiany wewnątrz grupy w stosunku do wartości początkowej	NI	$p<0,0001$	Wartość p dla porównania zmiany wewnątrz grupy w stosunku do wartości podstawowej	$p<0,0001$	NI

* $p<0,0001$, porównanie rylonaccept vs. placebo

** $p<0,001$, , porównanie rylonaccept vs. placebo,

NI = nieistotne

Ocenę skuteczności w odniesieniu do grupy wiekowej i diagnozy otrzymano poprzez porównanie punktacji objawów kluczowych pod koniec 24-tygodniowego przedłużenia badania otwartego z początkową punktacją objawów kluczowych, przy wykorzystaniu uśrednionych pod względem czasu dziennych wyników średnich. Wyniki dla dorosłych włączonych do badania w części A zostały przedstawione osobno od wyników dla dorosłych włączonych bezpośrednio do przedłużenia badania otwartego. Wyniki dla czterech osób w wieku młodzieńczym, które zostały włączone bezpośrednio do przedłużenia badania otwartego, przedstawiono osobno.

Tabela 4: Punktacja objawów kluczowych z uwzględnieniem wieku i diagnozy po 24-tygodniowym przedłużeniu badania otwartego

Grupa	Grupa wiekowa (zakres)	Diagnoza	Średnia wartość początkowa punktacji objawów kluczowych	Średnia wartość punktacji objawów kluczowych w 24 tygodniu	Zmniejszenie w stosunku do wartości początkowej
Dorośli włączeni do badania w części A	18 - <65 (24, 63)	FCAS n=31	2,9	0,7	75,9%
	≥ 65 (67, 78)	FCAS n=10	2,4	0,4	77,3%
	18 - <65 (22, 45)	MWS n=3	3,3	0,2	90,5%
Dorośli włączeni bezpośrednio do przedłużenia badania otwartego	18 - <65 (18, 56)	FCAS n=8	2,3	0,2	93,0%
Osoby w wieku młodzieńczym włączone bezpośrednio do przedłużenia badania otwartego	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 Właściwości farmakokinetyczne

Biodostępność rylonaceptu po wstrzyknięciu podskórnym jest szacowana na około 50%.

Średnia dolna granica stężenia rylonaceptu wynosiła około 24 µg/ml w stanie stacjonarnym, po cotygodniowym podskórnym dawkowaniu 160 mg rylonaceptu przez okres do 48 tygodni u pacjentów z CAPS. Stan stacjonarny wydaje się być osiągany w ciągu 6 tygodni.

Tabela 5: Farmakokinetyczne właściwości rylonacepu w stanie stacjonarnym¹

Parametr	Wartość ²
C _{max} (mg/l)	31,5
Średnia wartość pod krzywą (AUC) (dzień mg/l)	198
CL /F (l/dzień)	0,808
T _{1/2} końcowy (dni)	7,72

¹ Na podstawie modelowania farmakokinetyczne w populacji

² Przedstawione są wartości pochodne.

Szczególne grupy pacjentów

Brak jest danych farmakokinetycznych dla pacjentów z uszkodzeniem wątroby. Podobnie jak w przypadku innych dużych białek oczekuje się, że rylonacept usuwany jest drogą proteolizy i celowanego klirensu. W związku z tym oczekuje się, że osłabienie czynności wątroby nie wpływa w sposób istotny klinicznie na farmakokinetykę rylonacepu.

Skutki podania pojedynczej dawki u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek wskazują, że tempo usuwania rylonacepu nie jest obniżone. W związku z tym nerkowa eliminacja rylonacepu jest uważana za mniej istotny szlak eliminacji. U pacjentów z niewydolnością nerek dostosowanie dawki nie jest konieczne.

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu wieku, płci czy masy ciała na ekspozycję na rylonacept. Na podstawie ograniczonych danych uzyskanych z badań klinicznych, stężenia stanu stacjonarnego były podobne u pacjentów obu płci. Wiek (26-78 lat) i masa ciała (50-120 kg) nie wydawały się mieć znaczącego wpływu na dolną granicę stężenia rylonacepu. Wpływ rasy nie mógł zostać oceniony, ponieważ w badaniach klinicznych CAPS uczestniczyli tylko pacjenci rasy kaukaskiej, co odzwierciedlało epidemiologię choroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i toksyczności po podaniu wielokrotnym, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

W celu oceny toksycznego wpływu na reprodukcję przeprowadzono badania na zwierzętach. Mysi analog rylonacepu nie miał wpływu na płodność myszy. W badaniu rozwoju zarodkowo-płodowego przeprowadzonym na małpach stosowano rylonacept w dawkach około 4 razy wyższych od dawek stosowanych u ludzi. Obserwowano spadek stężenia β -estradiolu w grupach przyjmujących lek, jednak znaczenie tego zjawiska nie jest znane. W badaniu toksycznego wpływu na reprodukcję przed i po urodzeniu, podczas którego myszy otrzymywały podskórnie mysi analog rylonacepu w dawkach 20, 100 lub 200 mg/kg trzy razy w tygodniu (najwyższa dawka była około 6 razy wyższa w przeliczeniu na powierzchnię ciała niż kliniczna dawka podtrzymująca 160 mg), nie obserwowano efektów związanych z leczeniem.

Nie wykonywano badań genotoksyczności ani długotrwałych badań na zwierzętach, oceniających potencjalne działania mutagenne lub rakotwórcze rylonacepu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek

Glicyna

Argininy chlorowodorek

Histydyna

Histydyny chlorowodorek jednowodny

Makrogol 3350

Sacharoza

Rozpuszczalnik

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności, produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami.

6.3 Okres ważności

Fiolka

2 lata

Rozcieńczony roztwór

Ponieważ produkt nie zawiera środków konserwujących, ze względu na bezpieczeństwo mikrobiologiczne należy go użyć tak szybko jak to możliwe, najlepiej w ciągu 3 godzin po rozpuszczeniu. Jeśli nie zostanie użyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania odpowiada użytkownik, a czas przechowywania nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze 2 do 8°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

Przechowywać fiołki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka z proszkiem

fiolka 20 ml z przezroczystego szkła typu I z korkiem gumowym i lakierowanym aluminiowym kapslem z wieczkiem, zawierająca 220 mg rylonaceptu.

Fiolka z rozpuszczalnikiem

Fiolka wykonana z polietylenu o niskiej gęstości (LDPE) zawierająca 5 ml wody do wstrzykiwań.

Każde opakowanie zawiera

4 fiołki z proszkiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

4 fiołki rozpuszczalnika

8 strzykawk jednorazowego użytku po 3 ml

8 igieł jednorazowego użytku o rozmiarze 27 G, 12,7 mm

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Instrukcje dotyczące przygotowania leku

Przed podaniem rozpuścić Rilonacept Regeneron proszek w 2,3 ml rozpuszczalnika (woda do wstrzykiwań) z zachowaniem warunków jałowych.

Z fiolki z rozpuszczalnikiem należy pobrać 2,3 ml rozpuszczalnika bezpośrednio do strzykawki 3 ml i używając igły o rozmiarze 27 G, 12,7 mm wstrzyknąć do fiolki z proszkiem, celem rozpuszczenia (objętość końcowa po rozpuszczeniu powinna wynosić 2,75 ml). Igłę i strzykawkę używane podczas rozpuszczania należy wyrzucić. Nie należy ich używać do wstrzyknięć podskórnych. Po dodaniu rozpuszczalnika zawartość fiolki należy rozpuścić, wstrząsając fiolką w ciągu około 1 minuty i następnie odstawić fiolkę na 1 minutę. Otrzymuje się roztwór 80 mg/ml w ilości wystarczającej, aby pobrać objętość do 2 ml w celu podania podskórnego.

Roztwór jest lepki, przezroczysty i bezbarwny do bladożółtego. Przed wstrzyknięciem należy roztwór dokładnie obejrzeć celem wykrycia zabarwienia lub obecności cząstek stałych. Nie wolno stosować produktu, jeśli roztwór ma inne zabarwienie lub obecne są cząstki stałe.

Instrukcja dotycząca podawania leku

W warunkach jałowych należy nabrać zalecaną objętość dawki (do 2 ml, 160 mg) nową igłą o rozmiarze 27 G, 12,7 mm połączoną z nową 3 ml strzykawką do wstrzyknięć podskórnych.

Należy zmieniać miejsce wstrzyknięcia podskórnego, takie jak brzuch, udo, górna część ramienia,. Nigdy nie należy wykonywać wstrzyknięć w miejsca stłuczone, zaczerwienione, wrażliwe lub stwardniałe.

Pierwsze podanie produktu leczniczego Rilonacept Regeneron przez pacjenta lub opiekuna powinno odbyć się pod nadzorem przeszkolonego personelu medycznego. Przed kolejnymi samodzielnymi podaniami przez pacjenta, należy przeszkolić go w zakresie poprawnej techniki wstrzyknięć i upewnić się, czy potrafi ją zastosować.

Usuwanie leku

Fiolka jest przeznaczona do jednorazowego stosowania. Fiolkę należy wyrzucić po pobraniu roztworu.

Pacjentów lub ich opiekunów należy poinstruować co do sposobu pozbywania się fiolek, igieł i strzykawek

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Regeneron UK Limited
40 Bank Street
E14 5DS London
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/09/582/001

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 października 2009

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA(Y) BIOLOGICZNEJ(YCH) SUBSTANCJI
CZYNNEJ(YCH) ORAZ WYTWÓRCA(Y)
ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

**A. WYTWÓRCA(Y) BIOLOGICZNEJ(YCH) SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH) ORAZ
WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII**

Nazwa i adres wytwórcy substancji biologicznie czynnej

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

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania – Rpz (patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

• **Oficjalne zwalnianie serii**

Zgodnie z Artykułem 114 Dyrektywy 2001/83/EC, oficjalne zwalnianie serii będzie przeprowadzane przez laboratorium państwowe lub przez laboratorium wyznaczone do tego celu.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

Podmiot posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu upewni się, że przed rozpoczęciem dystrybucji, wszyscy lekarze, którzy będą mogli zapisywać lub stosować produkt leczniczy Rilonacept Regeneron, otrzymają zestaw informacyjny zawierający:

- Charakterystykę Produktu Leczniczego
- Informację dla lekarzy
- Kartę ostrzeżeń dla pacjenta

Informacja dla lekarzy powinna zawierać informacje kluczowe dotyczące:

- ryzyka poważnych infekcji, włączając w to oportunistyczne bakteryjne, wirusowe i grzybicze zakażenia u pacjentów leczonych lekiem Rilonacept Regeneron;
- ryzyka ostrych reakcji w miejscu wstrzyknięcia;
- konieczności informowania pacjentów na temat poprawnej techniki podawania sobie leku Rilonacept Regeneron, jeżeli pacjent wyraża taką wolę i jest w stanie to zrobić, oraz wytycznych dla personelu medycznego lub pracowników służby zdrowia dotyczących sposobów zgłaszania błędów przy podawaniu;
- identyfikacji potencjalnego ryzyka immunogenności, która może prowadzić do objawów związanych z odpowiedzią immunologiczną;
- konieczności przeprowadzania przez personel medyczny lub pracowników służby zdrowia corocznej oceny klinicznej pacjentów, związanej z potencjalnie podwyższonym ryzykiem rozwoju nowotworów;
- potrzeby pomiaru ilości neutrofili przed rozpoczęciem leczenia, po 1 do 2 miesięcy, a następnie okresowo podczas stosowania leku Rilonacept Regeneron. Leczenie lekiem Rilonacept Regeneron nie powinno być rozpoczynane u pacjentów z neutropenią;

- potrzeby monitorowania pacjentów w kierunku zmian w profile lipidowym;
- nieznanego bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Rilonacept Regeneron u kobiet w ciąży i w okresie laktacji i w związku z tym konieczności dyskusji z pacjentką na temat ryzyka ewentualnego zajścia w ciążę lub planowanego zajścia w ciążę;
- poprawnego postępowania z pacjentem odnośnie interakcji leczenia ze szczepieniami;
- możliwości włączenia pacjentów do rejestru badania, w celu ułatwienia zbierania danych długoterminowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa;
- roli i stosowania karty ostrzeżeń dla pacjenta.

System nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych

Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, by system nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, przedstawiony w module 1.8.1 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, był zorganizowany i prawidłowo funkcjonował przed dopuszczeniem i po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu.

Plan Zarządzania Ryzykiem (RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie działania wyszczególnione w planie nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych zgodnie z wersją RMP (ang. Risk Management Plan), przedstawioną w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i wszelkimi jego kolejnymi aktualizacjami uzgodnionymi z Komitetem ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. Committee for Medicinal Products for Human Use).

Zgodnie z wytycznymi CHMP dotyczącymi systemu zarządzania ryzykiem związanym z produktami leczniczymi stosowanymi u ludzi, zaktualizowany MRP należy przesłać w tym samym czasie, co następny okresowy raport o bezpieczeństwie (PSUR).

Zaktualizowany plan zarządzania ryzykiem należy ponadto dołączyć:

- jeśli uzyskano nową informację mogącą mieć wpływ na aktualną Specyfikację dotyczącą Bezpieczeństwa, plan nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii lub działania mające na celu minimalizację ryzyka
- w ciągu 60 dni po osiągnięciu ważnych celów kontrolnych (nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii lub minimalizacja ryzyka)
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków.

PSUR

Okresowy raport o bezpieczeństwie (PSUR) należy przedstawiać co pół roku do czasu innego uzgodnienia z CHMP.

- **WARUNKI OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU**

Nie dotyczy.

- **ZOBOWIĄZANIE DO WYKONANIA CZYNNOŚCI PO WPROWADZENIU DO OBROTU**

Podmiot odpowiedzialny wykona, w określonych ramach czasowych, następujące czynności:

Opis	Termin
Podmiot odpowiedzialny prześle zaktualizowany plan nadzoru nad bezpieczeństwem (RMP), który w wystarczający sposób opisuje dodatkowe czynności w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych związane z wykonaniem badania dotyczącego szkodliwego wpływu na rozwój zarodka/płodu u małp cynomolgus w celu dalszego badania potencjalnego ryzyka uszkodzenia płodu.	W ciągu miesiąca od ogłoszenia decyzji o wprowadzeniu do obrotu

- **SZCZEGÓŁOWE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W WYJĄTKOWYCH OKOLICZNOŚCIACH**

To pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach i zgodnie z Artykułem 14(8) Rozporządzenia (KE) Nr 726/2004, podmiot odpowiedzialny wykona, w określonych ramach czasowych, następujące czynności:

Opis	Data dostarczenia
Podmiot odpowiedzialny jest zobowiązany do regularnego dostarczania danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności do Rejestru Głównego, zarówno dla dorosłych jak i dla dzieci. Fakt, że ograniczona liczba pacjentów w wieku dziecięcym została włączona do badania klinicznego, w połączeniu z faktem, że nie są dostępne dane dotyczące wpływu długofalowej supresji IL-1β, jest punktem do rozważenia w zakresie sierocej natury schorzenia. Należy utrzymać ciągle zbieranie z Rejestru danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności u dzieci. W szczególności dotyczy to ryzyka zakażenia i możliwego upośledzenia reakcji immunologicznej, takiej jak odpowiedź na szczepionkę, oraz wzrostu. Dodatkowo Podmiot odpowiedzialny jest zobowiązany do oceny przypadków, dla których występuje spadek skuteczności, w celu ustalenia, czy dzieje się to na skutek zmian farmakokinetyczno-farmakodynamicznych (PK/PD) w czasie, czy też powstawania przeciwciał. Podmiot odpowiedzialny dostarczy wraz z raportem PSUR uzupełnienia dotyczące rekrutacji i wszelkich pośrednich wyników. Pacjenci powinni być włączani do rejestru do momentu spełnienia obu kryteriów klinicznych: 5 lat okresu rekrutacji oraz włączenie 200 pacjentów.	Z raportem PSUR
Wymagane są dalsze dane dotyczące ekspozycji w stanie równowagi PK (AUC, C_{max}, C_{min} w stanie równowagi), w szczególności dla pacjentów w wieku dziecięcym. Podmiot odpowiedzialny jest proszony o wykonanie badań PK u dzieci.	30 września 2012

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia nadopuszczenie do obrotu

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

TEKTUROWE PUDELKO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rilonacept Regeneron 80 mg/ml proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań rylonacept

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda fiolka z proszkiem zawiera 220 mg rylonaceptu. Po rozpuszczeniu każdy ml roztworu zawiera 80 mg rylonaceptu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Inne składniki produktu leczniczego to: glicyna, argininy chlorowodorek, histydyna, histydyny chlorowodorek jednowodny, makrogol 3350, sacharoza, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań.

Zawiera:

4 fiolki z proszkiem zawierające po 220 mg rylonaceptu

4 fiolki z 5 ml rozpuszczalnika

8 strzykawek jednorazowego użytku po 3 ml

8 igieł jednorazowego użytku o rozmiarze 27 G, 12,7 mm

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem produktu leczniczego.

Podanie podskórne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

Przechowywać fiołki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Regeneron UK Limited
40 Bank Street
E14 5DS London
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/09/582/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

Zaakceptowano uzasadnienie braku podania informacji brajlem

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETKA FIOŁKI Z PROSZKIEM

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rilonacept Regeneron 80 mg/ml proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań
rylonacept

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda fiołka z proszkiem zawiera 220 mg rylonaceptu. Po rozpuszczeniu każdy ml roztworu zawiera 80 mg rylonaceptu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Inne składniki produktu leczniczego to: glicyna, chlorowodorek argininy, histydyna, chlorowodorek histydyny jednowodny, glikol polietylenowy 3350, sacharoza.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań.
rylonacept 220 mg

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem produktu leczniczego.
Podanie podskórne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.
Przechowywać fiołkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Regeneron UK Limited
40 Bank Street
E14 5DS London
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/09/582/001

13. NUMER SERII

Lot

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Zaakceptowano uzasadnienie braku podania informacji brajlem

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA ROZPUSZCZALNIKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Rozpuszczalnik do produktu leczniczego Rilonacept Regeneron.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem produktu leczniczego.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

5 ml

6. INNE

Woda do wstrzykiwań.

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia nadopuszczenie do obrotu

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Rilonacept Regeneron 80 mg/ml proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań rilonacept

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest Rilonacept Regeneron i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Rilonacept Regeneron
3. Jak stosować Rilonacept Regeneron
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać Rilonacept Regeneron
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest Rilonacept Regeneron i w jakim celu się go stosuje

Rilonacept Regeneron jest stosowany w leczeniu dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej z ciężkimi objawami rodzinnej zimnej pokrzywki (ang. *Familial Cold Autoinflammatory Syndrome – FCAS*) i zespołu Muckle-Wellsa (ang. *Muckle-Wells Syndrome – MWS*).

Rilonacept Regeneron należy do grupy leków nazywanej inhibitorami interleukin. Rilonacept Regeneron blokuje aktywność różnych substancji, włączając w to interleukinę-1 beta (IL-1 beta). U pacjentów z CAPS, organizm wytwarza nadmierne ilości IL-1 beta. Może to prowadzić do wystąpienia objawów takich jak gorączka, ból głowy, uczucie zmęczenia, wysypka skórna lub ból stawów i mięśni. Poprzez blokowanie aktywności IL-1 beta, Rilonacept Regeneron łagodzi wymienione objawy.

W przypadku dalszych pytań dotyczących mechanizmu działania leku Rilonacept Regeneron lub zasadności jego stosowania, należy skontaktować się z lekarzem.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Rilonacept Regeneron

Kiedy nie stosować leku Rilonacept Regeneron:

- jeśli pacjent ma uczulenie na rilonacept lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6);
- jeśli u pacjenta występuje czynna, ciężka infekcja.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Rilonacept Regeneron należy zwrócić się do lekarza.

Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent

- jest zakażony;
- choruje na gruźlicę lub miał bliski kontakt z osobą chorą na gruźlicę;
- przechodził nawracające zakażenia;
- planuje jakiegokolwiek szczepienia.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania leku Rilonacept Regeneron u dzieci w wieku poniżej 12 lat.

Inne leki i Rilonacept Regeneron

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

W szczególności należy powiedzieć lekarzowi o stosowaniu dowolnych z poniższych leków:

- Inne leki blokujące interleukinę 1, takie jak anakinra lub canakinumab.
- Leki zwane inhibitorami czynnika martwicy nowotworów (TNF; np. etanercept, adalimumab lub infliksymab) stosowane głównie w chorobach reumatoidalnych i autoimmunologicznych.
- Wszelkie inne leki stosowane w przewlekłych chorobach. Lek Rilonacept Regeneron może wpływać na przemianę niektórych leków w wątrobie, takich jak warfaryna (lek przeciwzakrzepowy). Lekarz może uznać za konieczne wykonanie dodatkowych badań i dostosować dawkę tych leków.

Ciąża i karmienie piersią

Lek Rilonacept Regeneron nie był badany u kobiet w ciąży i nie należy go stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. W czasie stosowania leku Rilonacept Regeneron i w okresie co najmniej sześciu tygodni po przyjęciu ostatniej dawki nie należy zachodzić w ciążę i trzeba stosować środki antykoncepcyjne. W ciąży lub gdy istnieje podejrzenie, że kobieta jest w ciąży, lub gdy planuje ciążę, przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza.

Nie jest znane bezpieczeństwo leku Rilonacept Regeneron u kobiet karmiących piersią. Przed zastosowaniem leku Rilonacept Regeneron w okresie karmienia piersią należy poradzić się lekarza.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Niektóre objawy związane z CAPS lub ze stosowaniem leku Rilonacept Regeneron, takie jak wrażenie wirowania (zawroty głowy) mogą wpływać na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn. W przypadku wystąpienia wrażenia wirowania nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn do momentu zaniku objawów.

Przed zastosowaniem każdego leku należy poradzić się lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty.

3. Jak stosować lek Rilonacept Regeneron

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Rilonacept Regeneron jest przeznaczony do stosowania podskórnego. Oznacza to, że jest on wstrzykiwany za pomocą krótkiej igły w tkankę tłuszczową tuż pod skórą.

Jaka dawkę leku Rilonacept Regeneron należy stosować

Dorośli (w tym osoby w podeszłym wieku)

- Początkowa dawka wynosi 2 wstrzyknięcia po 2 mililitry (ml) roztworu każde, podane w jednym dniu w 2 różne obszary ciała.
- Następnie zalecana dawka to 1 wstrzyknięcie 2 ml podawane raz na tydzień.

Młodzież (w wieku od 12 do 17 lat)

Dawka leku zależy od masy ciała pacjenta i jest inna dla każdego pacjenta. Lekarz poda dawkę leku, jaką należy wstrzykiwać.

- Początkowa dawka to 4,4 miligrama na kilogram masy ciała, maksymalnie 320 miligramów (mg), podana jako jedno lub dwa wstrzyknięcia.
- Następnie zalecana dawka to 2,2 miligrama na kilogram, maksymalnie 160 mg, raz na tydzień, w tym samym dniu tygodnia.

W obu przypadkach lekarz wyliczy odpowiednią objętość roztworu do wstrzyknięcia. W miarę wzrostu dziecka może być konieczne dostosowanie dawki leku Rilonacept Regeneron. Przed jakąkolwiek zmianą dawki należy skontaktować się z lekarzem.

Jak wstrzykiwać Rilonacept Regeneron

Rilonacept Regeneron jest wstrzykiwany pod skórę (podskórnie). Pierwsze wstrzyknięcie leku Rilonacept Regeneron powinno się odbyć pod nadzorem wykwalifikowanego pracownika opieki zdrowotnej. Pacjent lub jego opiekun powinien zostać przeszkolony, jak wymieszać proszek, nabrać odpowiednią dawkę i wstrzyknąć lek.

Należy przeczytać punkt „INSTRUKCJA UŻYTKOWANIA LEKU RILONACEPT REGENERON PROSZEK DO SPORZĄDZANIA ROZTWORU DO WSTRZYKIWAŃ” na końcu tej ulotki. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, pielęgniarzki lub farmaceuty.

Zastosowanie większej niż zalecana dawka leku Rilonacept Regeneron

W razie przypadkowego wstrzyknięcia większej ilości leku Rilonacept Regeneron niż wynosi zalecana dawka należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.

Pominięcie zastosowania leku Rilonacept Regeneron

W przypadku pominięcia dawki i przypomnienia sobie o tym po kilku dniach należy przyjąć dawkę tak szybko, jak to możliwe. Kolejną dawkę należy wstrzyknąć w następnym planowym terminie. Nie należy wstrzykiwać dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Leku Rilonacept Regeneron nie należy wstrzykiwać częściej niż raz w tygodniu.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one występują.

Należy niezwłocznie powiadomić lekarza, jeśli podczas stosowania leku Rilonacept Regeneron wystąpi którekolwiek z następujących działań niepożądanych:

- **Poważne zakażenie.** Należy niezwłocznie powiadomić lekarza, jeśli podczas leczenia lekiem Rilonacept Regeneron pojawiają się objawy zakażenia, takie jak:
 - gorączka trwająca ponad 3 dni i inne objawy związane z zakażeniem, takie jak przedłużający się kaszel, przedłużający się ból głowy, miejscowe zaczerwienienie, uczucie ciepła lub opuchlizna skóry.Należy odstawić Rilonacept Regeneron, jeśli rozwinie się ciężka infekcja.
- **Reakcja alergiczna.** Jeśli wystąpią objawy reakcji alergicznej (nadwrażliwość) podczas stosowania leku Rilonacept Regeneron (takie jak uczucie ucisku w klatce piersiowej, świszczący oddech, ciężkie zawroty głowy, opuchlizna ust lub wysypka w trakcie wykonywania lub po wykonaniu wstrzyknięcia), należy zaprzestać przyjmowania leku Rilonacept Regeneron i niezwłocznie powiadomić lekarza.

Bardzo częste działania niepożądane (występują u 1 lub więcej na 10 użytkowników)

- Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (takie jak zaczerwienienie, opuchnięcie, świąd i zasinienie w miejscu wstrzyknięcia)
- Zakażenia górnych dróg oddechowych
- Zakażenia zatok
- Ból głowy

Częste działania niepożądane (występują u 1 do 10 na 100 użytkowników)

- Zakażenia wirusowe
- Zapalenie oskrzeli
- Zakażenia skóry, oczu oraz ucha

- Zmęczenie
- Podwyższone ciśnienie krwi
- Zapalenie płuc
- Zakażenie żołądka/jelit
- Zawroty głowy
- Zaczernienie
- Reakcje alergiczne
- Niepokój
- Bezsenność

Niezbyt częste działania niepożądane (występują u 1 do 10 na 1000 użytkowników)

- Zapalenie opon mózgowych
- Zapalenie tęczówki

Mogą wystąpić zmiany stężenia cholesterolu we krwi lub liczby krwinek; parametry te będą kontrolowane przez lekarza.

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

5. Jak przechowywać lek Rilonacept Regeneron

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i etykiecie fiolki po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

Przechowywać fiolki w zewnętrznym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Po przygotowaniu roztworu leku Rilonacept Regeneron najlepiej zużyć go natychmiast, ponieważ nie zawiera środków konserwujących. Jeśli zachodzi konieczność, produkt może być przechowywany w temperaturze pokojowej, lecz należy go zużyć do 3 godzin po wymieszaniu.

Roztwór jest lepki, przezroczysty i bezbarwny do bladożółtego. Przed wstrzyknięciem roztwór należy obejrzeć celem wykrycia zmiany zabarwienia lub obecności cząstek stałych. Nie wolno stosować produktu, jeśli roztwór ma inne zabarwienie lub są w nim cząstki stałe.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Rilonacept Regeneron

- Substancją czynną leku jest rylonacept. Każda fiolka z proszkiem zawiera 220 mg rylonaceptu. Po rozpuszczeniu każdy ml roztworu zawiera 80 mg rylonaceptu.
- Inne składniki proszku to glicyna, argininy chlorowodorek, histydyna, histydyny chlorowodorek jednowodny, makrogol 3350 i sacharoza. Rozpuszczalnikiem jest woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Rilonecept Regeneron i co zawiera opakowanie

- Lek Rilonecept Regeneron jest dostępny jako proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań w szklanej fiolce. Proszek jest w kolorze białym do prawie białego.
- Rozpuszczalnik jest dostępny w przezroczystej plastikowej fiolce o pojemności 5 ml zawierającej 5 ml wody do wstrzykiwań. Rozpuszczalnik jest bezbarwną cieczą.

Każde opakowanie zawiera:

4 fiołki z proszkiem do roztworu do wstrzykiwań
4 fiołki rozpuszczalnika
8 strzykawk jednorazowego użytku po 3 ml
8 igieł jednorazowego użytku o rozmiarze 27 G, 12,7 mm

Podmiot odpowiedzialny

Regeneron UK Limited
40 Bank Street
E14 5DS London
Wielka Brytania

Wytwórca

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Ten lek został warunkowo dopuszczony do obrotu. Oznacza to, że oczekuje się na więcej danych dotyczących leku.

Europejska Agencja Leków dokona co najmniej raz w roku przeglądu nowych informacji o leku i, w razie konieczności treść tej ulotki zostanie zaktualizowana.

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Ta ulotka jest dostępna we wszystkich językach UE/EOG na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków.

INSTRUKCJA UŻYTKOWANIA LEKU RILONACEPT REGENERON PROSZEK DO SPORZĄDZANIA ROZTWORU DO WSTRZYKIWAŃ

Patrz również punkt 3, „**Jak stosować lek Rilonacept Regeneron**”.

Przed rozpoczęciem należy w całości przeczytać niniejszą instrukcję.

Wymagane materiały:

W skład każdego zestawu dawki leku Rilonacept Regeneron wchodzi następujące materiały:

- 8 jałowych strzykawek jednorazowego użytku o pojemności 3 ml;
- 8 jałowych igieł jednorazowego użytku (27 G, 12,7 mm);
- 4 fiołki leku Rilonacept Regeneron w proszku;
- 4 fiołki jałowej wody (rozpuszczalnika).

Poniższe materiały nie wchodzi w skład zestawu dawki leku Rilonacept Regeneron i należy je nabyć u farmaceuty:

- waciki nasączone alkoholem;
- gaziki;
- odporny na przekłucie pojemnik na zużyte igły, strzykawki i fiołki.

W materiały te należy się zaopatrzyć u farmaceuty.

Ogólne wytyczne dotyczące wykonywania wstrzyknięcia leku Rilonacept Regeneron:

- Należy sprawdzić termin ważności (miesiąc i rok) na pudełku i na fiołce leku Rilonacept Regeneron. Jest on podany na fiołce i na pudełku po napisie: EXP. Nie stosować leku Rilonacept Regeneron po upływie terminu ważności. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.
- Nie wolno dotykać rękami igieł ani gumowego korka fiołki z lekiem Rilonacept Regeneron. Po dotknięciu gumowego korka należy przetrzeć go wacikiem z alkoholem.
- Po dotknięciu igły, lub gdy igła dotknęła jakiegokolwiek powierzchni, należy wyrzucić całą strzykawkę do odpornego na przekłucie pojemnika i zacząć od początku, używając nowej strzykawki.
- Nie wolno używać ponownie igieł i strzykawek.
- Aby chronić siebie i innych przed ukłuciem igłą, należy od razu po użyciu wyrzucać każdą strzykawkę połączoną z igłą do odpornego na przekłucie pojemnika. **Nie nakładać osłonki na igłę.**

KROK 1: Przygotowanie do wstrzyknięcia.

1. Należy dokładnie umyć ręce.
2. Przygotować na czystej płaskiej powierzchni następujące materiały (patrz Rysunek 1):
 - 2 jałowe strzykawki jednorazowego użytku o pojemności 3 ml:
 - jedna służąca do dodania jałowej wody (rozpuszczalnika) do leku Rilonacept Regeneron w proszku,
 - jedna służąca do wykonania wstrzyknięcia;
 - 2 jałowe igły jednorazowego użytku (27 G, 12,7 mm):
 - jedna służąca do dodania jałowej wody (rozpuszczalnika) do leku Rilonacept Regeneron w proszku,
 - jedna służąca do wykonania wstrzyknięcia;
 - 1 fiołka leku Rilonacept Regeneron w proszku;
 - 1 fiołka jałowej wody (rozpuszczalnika);
 - 3 waciki nasączone alkoholem;

- 1 gazik;
- 1 odporny na przekłucie pojemnik na zużyte igły, strzykawki i fiolki.



Rysunek 1

KROK 2: Przygotowanie fiolki z lekiem Rilonacept Regeneron w proszku

1. Usunąć plastikowe nakrycie fiolki z lekiem Rilonacept Regeneron.
2. Przetrzeć nowym, nieużywanym wacikiem z alkoholem górną część fiolki z lekiem Rilonacept Regeneron, pocierając w jednym kierunku wokół górnej części.
3. Odłożyć fiolkę na bok.

KROK 3: Napelnianie strzykawki jałową wodą do wstrzykiwań (rozpuszczalnikiem)

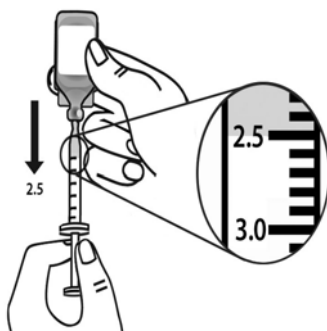
1. Odlamać plastikową końcówkę od górnej części fiolki zawierającej jałową wodę do wstrzykiwań (rozpuszczalnik).
2. Otworzyć opakowanie z igłą o rozmiarze 27 G, 12,7 mm, odciągając od siebie końcówki. Położyć igłę w osłonce na czystej powierzchni. Otworzyć opakowanie ze strzykawką odciągając od siebie końcówki.
3. Połączyć odkrytą górną część fiolki z jałową wodą z końcówką strzykawki, wciskając strzykawkę ruchem obrotowym w fiolkę z jałową wodą (rozpuszczalnikiem) (patrz Rysunek 2).



Rysunek 2

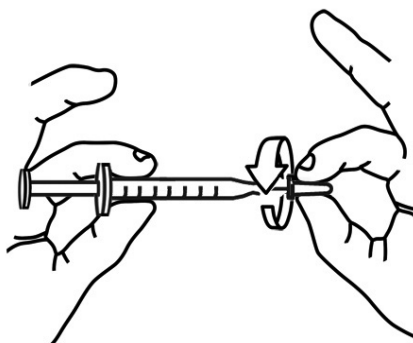
4. Chwycić fiolkę jedną, a strzykawkę drugą ręką. Ostrożnie odwrócić fiolkę dnem do góry. Trzymając strzykawkę na wysokości oczu, powoli pociągnąć tłok strzykawki do podziałki

2,5 ml, aby jałowa woda (rozpuszczalnik) przemieściła się z fiolki do strzykawki (patrz Rysunek 3).



Rysunek 3

5. Oddzielić strzykawkę od fiolki. Trzymając cylinder strzykawki jedną ręką, drugą ręką wciskać pokręcając igłę o rozmiarze 27 G, 12,7 mm na końcówkę strzykawki aż będzie dobrze dopasowana (patrz Rysunek 4).



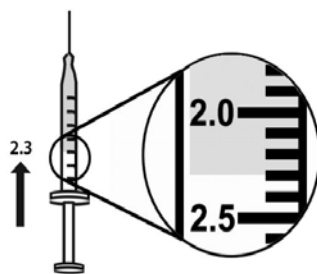
Rysunek 4

6. Obrócić strzykawkę tak, aby igła była zwrócona pionowo w górę. Zdjąć osłonkę igły prostym ruchem. W czasie zdejmowania nie należy obracać igły lub osłonki. Delikatnie postukać strzykawkę, aż pęcherzyki powietrza wzniosą się do góry (patrz Rysunek 5).



Rysunek 5

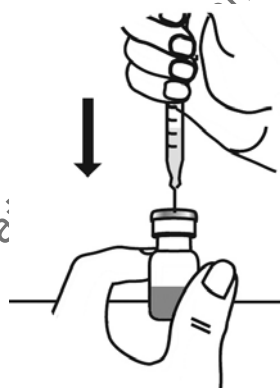
7. Skierować strzykawkę z igłą do góry. Jałowa woda powinna wypełniać strzykawkę do podziałki 2,3 ml (patrz Rysunek 6). Jeżeli w strzykawce znajduje się więcej jałowej wody, nacisnąć tłok strzykawki, aby usunąć jałową wodę do momentu osiągnięcia przez nią podziałki 2,3 ml.



Rysunek 6

KROK 4: Rozpuszczenie leku Rilonacept Regeneron w proszku w jałowej wodzie do wstrzykiwań (rozpuszczalniku)

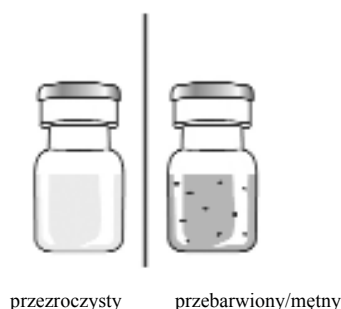
1. Jedną ręką trzymać fiolkę z lekiem Rilonacept Regeneron w proszku na twardej powierzchni.
2. Drugą ręką wziąć strzykawkę z jałową wodą (rozpuszczalnikiem) i powoli wbić igłę prosto w dół przez środek gumowego korka fiolki z lekiem Rilonacept Regeneron w proszku. Nacisnąć do końca tłok strzykawki, aby jałowa woda (rozpuszczalnik) spłynęła do fiolki (patrz Rysunek 7).



Rysunek 7

3. Wyciągnąć strzykawkę z igłą z korka i wyrzucić strzykawkę połączoną z igłą oraz fiolkę po jałowej wodzie (rozpuszczalniku) do odpornego na przekłucie pojemnika. Nie próbować założyć osłonki z powrotem na igłę.
4. Trzymając fiolkę z mieszaniną proszku i jałowej wody (rozpuszczalnika) poziomo (nie pionowo), kciukiem i palcem wskazującym za górę i dno, szybko wstrząsać fiolką na boki przez mniej więcej 1 minutę.
5. Odstawić fiolkę z powrotem na stół na mniej więcej 1 minutę.
6. Sprawdzić, czy fiolka nie zawiera cząstek lub grudek nierozpuszczonego proszku.
7. Jeśli proszek nie rozpuścił się całkowicie, szybko wstrząsać jeszcze przez 30 sekund. Odstawić fiolkę na mniej więcej 1 minutę.
8. Powtarzać czynność opisaną w punkcie 7, aż proszek będzie całkowicie rozpuszczony, a roztwór przezroczysty.
9. Roztwór rozpuszczonego leku Rilonacept Regeneron powinien być gęstą, przezroczystą cieczą, bezbarwną do bladożółtej. Nie stosować roztworu, jeśli jest zabarwiony, mętny lub zawiera drobne cząstki (patrz Rysunek 8).

UWAGA: Należy zgłosić do apteki, jeśli rozpuszczony lek Rilonacept Regeneron jest zabarwiony lub zawiera cząstki.



Rysunek 8

10. Najlepiej jest przejść do następnego etapu i wstrzyknąć lek natychmiast po rozpuszczeniu leku Rilonacept Regeneron w proszku w jałowej wodzie (rozpuszczalniku). Jeśli zachodzi taka potrzeba, produkt może być przechowywany w temperaturze pokojowej (20 do 25°C) nie dłużej niż 3 godziny. Należy chronić Rilonacept Regeneron przed światłem.

KROK 5: Przygotowanie do wstrzyknięcia

1. Trzymając fiolkę z roztworem na twardej powierzchni, przetrzeć górną część fiolki nowym wacikiem z alkoholem.
2. Otworzyć opakowanie zawierające nową jałową igłę jednorazowego użytku. Dokładnie przymocować igłę do strzykawki, bez usuwania osłonki igły.
3. Trzymać strzykawkę skierowaną do góry na wysokości oczu. Przy nałożonej osłonce igły odciągnąć tłok strzykawki do podziałki odpowiadającej objętości roztworu, która została zalecona do wstrzyknięcia przez lekarza, napełniając strzykawkę powietrzem (patrz Rysunek 9).



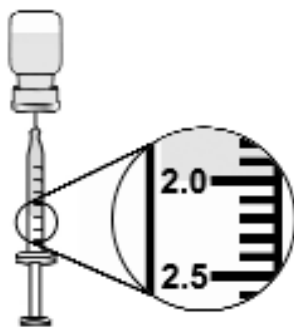
Rysunek 9

4. Zdjąć osłonkę igły, uważając, aby nie dotknąć igły. Trzymać fiolkę na twardej powierzchni i powoli wbić igłę prosto w dół przez korek. Nacisnąć tłok w dół i wstrzyknąć całe powietrze do fiolki (patrz Rysunek 10).



Rysunek 10

5. Trzymając fiolkę w jednej ręce, a strzykawkę w drugiej, ostrożnie odwrócić fiolkę do góry dnem, tak aby igła była skierowana prosto w górę. Trzymać fiolkę na wysokości oczu.
6. Trzymając końcówkę igły w cieczy, pociągnąć powoli za tłok do podziałki, odpowiadającej objętości leku przepisanej przez lekarza (patrz Rysunek 11).



Rysunek 11

7. Postukać strzykawkę, aż pęcherzyki powietrza wzniosą się do góry strzykawki. Następnie powoli i delikatnie naciskać tłok, aby wypchnąć całe powietrze przez igłę.
8. Upewnić się, że zalecana przez lekarza objętość leku znajduje się w strzykawce.
9. Wyrzucić fiolkę do odpornego na przekłucie pojemnika, nawet jeśli zostało w niej trochę leku. Nie używać żadnej fiolki z lekiem Rilonacept Regeneron więcej niż jeden raz.
10. Trzymać strzykawkę z igłą w ręce gotowe do wstrzyknięcia. Nie dotykać igły rękami ani nie dotykać igłą żadnej powierzchni. Można przejść do wykonania wstrzyknięcia, jak opisano poniżej, pod Krok 6.

KROK 6: Wykonanie wstrzyknięcia

1. Lek Rilonacept Regeneron wstrzykuje się do tkanki bezpośrednio pod warstwą skóry. Lek nie jest przeznaczony do podania do mięśnia, żyły czy tętnicy.

Miejsce wstrzykiwań

Aby nie zaszkodzić skórze, należy za każdym razem wstrzykiwać lek gdzie indziej.

Zmiana miejsca wstrzyknięcia pozwala uniknąć podrażnień i powoduje lepsze wchłanianie leku. Należy zwrócić się lekarza w razie wątpliwości w związku ze zmianą miejsca wstrzyknięcia.

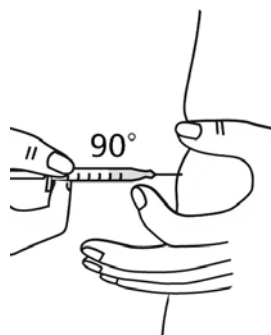
- Nie wykonywać wstrzyknięć w skórę wrażliwą, zaczerwienioną lub twardą. Jeśli jakiś obszar jest wrażliwy lub stwardniały, należy wybierać inne miejsce do wstrzyknięcia, do momentu ustąpienia przewrażliwienia lub stwardnienia.
- Należy poinformować lekarza o wszystkich odczynach skórnych, w tym zaczerwienieniu, opuchnięciu czy stwardnieniu skóry.
- Okolice, w które można wykonywać wstrzyknięcia to: lewa i prawa strona brzucha oraz lewe i prawe udo. Jeśli wstrzyknięcie podawane jest przez inną osobę, można wykonać je w ramię (patrz Rysunek 12):

(Nie wstrzykiwać w promieniu 5 cm wokół pępka).

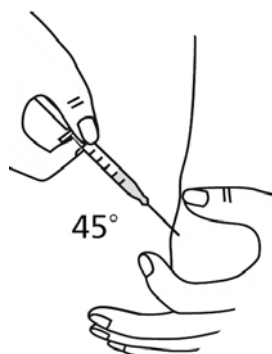


Rysunek 12

2. Najpierw należy wybrać miejsce wstrzyknięcia. Następnie trzeba je przemyć, przy użyciu nowego wacika z alkoholem, okrężnym ruchem, zaczynając od środka i przesuwając na zewnątrz. Począć aż alkohol całkowicie wyschnie. Nie należy dotykać tego obszaru przed wykonaniem wstrzyknięcia.
3. Trzymać strzykawkę w jednej ręce, tak jak się trzyma ołówek.
4. Drugą ręką delikatnie ścisnąć palcami fałd wokół miejsca oczyszczonego do wstrzyknięcia.
5. Należy wykonać szybki, kłujący ruch, aby wbić igłę prosto w skórę (pod kątem 90°) (patrz Rysunek 13a). Nie naciskać tłoczka podczas wbijania igły w skórę. U małych dzieci i osób z małą ilością tłuszczu pod skórą można trzymać strzykawkę i igłę pod kątem 45° (patrz Rysunek 13b).



Rysunek 13a (dorośli)



Rysunek 13b (małe dzieci, szczupli pacjenci)

6. Gdy igła znajdzie się całkowicie w skórze, można zwolnić ucisk skóry.
7. Wolną ręką trzeba trzymać strzykawkę u jej podstawy. Delikatnie pociągnąć do tyłu tłok. Jeśli w strzykawce pojawiła się krew, oznacza to, że igła weszła w naczynie krwionośne. Należy wyciągnąć igłę, wyrzucić strzykawkę i igłę. Należy rozpocząć od nowa od etapu „KROK 1: Przygotowanie do wstrzyknięcia”, używając nowego zestawu.
8. Jeśli krew nie pojawia się, całość leku ze strzykawki należy wstrzyknąć powolnym, jednostajnym ruchem, naciskając tłok do końca. Wstrzyknięcie całej dawki może trwać do 30 sekund.
9. Wyciągnąć igłę ze skóry i przytrzymać jałową gazę w miejscu wstrzyknięcia przez kilka sekund.
10. Nie należy nakładać osłonki na igłę. Należy wyrzucić fiolki, zużyte strzykawki i igły do odpowiedniego na przekłucie pojemnika. Nie używać ponownie zużytego pojemnika i nie przeznaczать do odzysku surowców wtórnych. Nie wyrzucać fiolek, igieł ani strzykawek do domowych pojemników na odpadki.
11. Odporny na przekłucie pojemnik należy przechowywać poza zasięgiem dzieci. Gdy pojemnik jest w dwóch trzecich zapełniony, należy go usunąć, zgodnie ze wskazówkami lekarza lub farmaceuty.
12. Zużyte waciki z alkoholem można wyrzucić do domowych pojemników na odpadki.

Poniższe informacje przeznaczone są wyłącznie dla personelu medycznego lub pracowników służby zdrowia; są one dostępne w postaci oddzieranej ulotki:

Wskazania

Rilonacept Regeneron wskazany jest do leczenia okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes* – CAPS) z ciężkimi objawami, w tym rodzinnej zimnej pokrzywki (ang. *Familial Cold Autoinflammatory Syndrome* – FCAS) i zespołu Muckle-Wellsa (ang. *Muckle-Wells Syndrome* – MWS), u dorosłych i dzieci w wieku 12 lat i starszych.

Dawkowanie

Dorośli

Leczenie dorosłych należy rozpocząć dawką wysycającą 320 mg. Następnie produkt należy wstrzykiwać raz na tydzień, w dawce 160 mg. Lek Rilonacept Regeneron nie powinien być podawany częściej niż raz na tydzień.

Populacja pediatryczna (od 12 do 17 lat)

Leczenie należy rozpocząć dawką wysycającą 4,4 mg/kg, maksymalnie 320 mg. Kolejne dawki należy podawać w formie wstrzyknięć w dawce 2,2 mg/kg, maksymalnie 160 mg, raz w tygodniu (patrz Tabela 1). W miarę wzrostu dziecka należy odpowiednio dostosowywać dawkowanie. Należy zalecić pacjentowi lub opiekunowi, żeby przed zmianą dawki zasięgnął porady lekarza prowadzącego. Doświadczenie dotyczące stosowania produktu u dzieci jest ograniczone. W programie klinicznym dotyczącym CAPS, leczeniem trwającym do 18 miesięcy objęto 8 osób w wieku młodzieńczym w wieku od 12 do 17 lat.

Populacja pediatryczna (do 12 lat)

Ze względu na brak dostępnych danych dotyczących stosowania produktu Rilonacept Regeneron u dzieci z CAPS w wieku poniżej 12 roku życia, lek ten nie jest zalecany do stosowania w tej pediatrycznej grupie wiekowej.

Pacjenci w podeszłym wieku (65 lat lub więcej)

Dostępne dane wskazują, że modyfikacja dawki nie jest wymagana ze względu na podeszły wiek. Doświadczenie kliniczne z pacjentami powyżej 65 lat jest jednakże ograniczone i w związku z tym należy zachować ostrożność.

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest wymagana zmiana dawki u pacjentów z łagodnym, umiarkowanym i ciężkim uszkodzeniem czynności nerek lub schyłkową niewydolnością nerek. Jednakże doświadczenie kliniczne z tą grupą pacjentów jest ograniczone.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania produktu leczniczego Rilonacept Regeneron u pacjentów z niewydolnością wątroby.

Sposób podawania

Lek Rilonacept Regeneron jest przeznaczony wyłącznie do podawania podskórnego. Produkt leczniczy nie jest przeznaczony do podawania dożylnego ani domięśniowego.

Dawka wysycająca dla dorosłych powinna być podawana jako dwa podskórne wstrzyknięcia po 2 ml (w sumie 320 mg rylonaceptu) wykonane w tym samym dniu w różne miejsca. Kolejne dawki są podawane w formie podskórnych wstrzyknięć po 2 ml (160 mg rylonaceptu) raz na tydzień.

U pacjentów w wieku dziecięcym dawka jest podawana jako jedno lub dwa (dla dawki wysycającej) podskórne wstrzyknięcia o maksymalnej objętości pojedynczego wstrzyknięcia wynoszącej 2 ml.

Dla ułatwienia w Tabeli 1. zamieszczonej poniżej podano objętości dawek odpowiadające cotygodniowym wstrzyknięciom u pacjentów w wieku dziecięcym..

Tabela 1: Objętości dawek leku Rilonacept Regeneron (po rozpuszczeniu) w zależności od masy ciała dla pacjentów w wieku dziecięcym w wieku 12 – 17 lat

Masa ciała (kg)	Objętość dawki (ml)
23,6 do 27,2	0,7
27,3 do 30,8	0,8
30,9 do 34,4	0,9
34,5 do 38,1	1
38,2 do 41,7	1,1
41,8 do 45,4	1,2
45,5 do 49,0	1,3
49,1 do 52,6	1,4
52,7 do 56,3	1,5
56,4 do 59,9	1,6
60,0 do 63,5	1,7
63,6 do 67,2	1,8
67,3 do 70,8	1,9
70,9 lub więcej	2

Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

Przechowywać fiołki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Jeśli zachodzi konieczność, rozpuszczony produkt może być przechowywany w temperaturze pokojowej, lecz należy go zużyć do 3 godzin po rozpuszczeniu, ponieważ nie zawiera konserwantów.

Instrukcje dotyczące przygotowania i podawania leku

Instrukcja dotycząca przygotowania leku

Przed podaniem rozpuścić Rilonacept Regeneron proszek w 2,3 ml rozpuszczalnika (woda do wstrzykiwań) z zachowaniem warunków jałowych.

Z fiołki z rozpuszczalnikiem należy pobrać 2,3 ml rozpuszczalnika bezpośrednio do strzykawki 3 ml i używając igły o rozmiarze 27 G, 12,7 mm wstrzyknąć do fiołki z proszkiem, celem rozpuszczenia (objętość końcowa po rozpuszczeniu powinna wynosić 2,75 ml). Igłę i strzykawkę używane podczas rozpuszczania należy wyrzucić. Nie należy ich używać do wstrzyknięć podskórnych. Po dodaniu rozpuszczalnika zawartość fiołki należy rozpuścić, wstrząsając fiołką w ciągu około 1 minuty i następnie odstawić fiołkę na 1 minutę. Otrzymuje się roztwór 80 mg/ml w ilości wystarczającej, aby pobrać objętość do 2 ml w celu podania podskórnego.

Roztwór jest lepki, przezroczysty i bezbarwny do bladożółtego. Przed wstrzyknięciem należy roztwór dokładnie obejrzeć celem wykrycia zabarwienia lub obecności cząstek stałych. Nie wolno stosować produktu, jeśli roztwór ma inne zabarwienie lub obecne są cząstki stałe.

Instrukcja dotycząca podawania leku

W warunkach jałowych należy nabrać zalecaną objętość dawki (do 2 ml; 160 mg), nową igłą o rozmiarze 27 G, 12,7 mm połączoną z nową 3 ml strzykawką do wstrzyknięć podskórnych.

Należy zmieniać miejsce wstrzyknięcia podskórnego, takie jak brzuch, udo, górna część ramienia.

Nigdy nie należy wykonywać wstrzyknięć w miejsca stłuczone, zaczerwienione, wrażliwe lub stwardniałe.

Pierwsze podanie produktu leczniczego Rilonacept Regeneron przez pacjenta lub opiekuna powinno się odbyć pod nadzorem przeszkolonego personelu medycznego. Przed kolejnymi samodzielnymi podaniami przez pacjenta, należy przeszkolić go w zakresie poprawnej techniki wstrzyknięć i upewnić się, czy potrafi ją zastosować.

Usuwanie leku

Fiolka jest przeznaczona do jednorazowego stosowania. Fiolkę należy wyrzucić po pobraniu roztworu.

Pacjentów lub ich opiekunów należy poinstruować co do sposobu pozbywania się fiolek, igieł i strzykawek.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu