

Produsul medicinal nu mai este autorizat

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rilonacept Regeneron 80 mg/ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon cu pulbere conține rilonacept 220 mg. După reconstituire, fiecare ml de soluție conține rilonacept 80 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Pulberea este de culoare albă până la aproape albă.
Solventul este o soluție limpede, incoloră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Rilonacept Regeneron este indicat pentru tratamentul sindroamelor periodice asociate criopirinei (CAPS) cu simptomatologie severă, incluzând sindromul familial autoimun inflamator la rece (FCAS) și sindromul Muckle-Wells (MWS), la adulți și adolescenți cu vârsta peste de 12 ani.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie început și supravegheat de către un medic specialist cu experiență în diagnosticul și tratamentul CAPS.

După o instruire adecvată în ceea ce privește tehnica de injectare corectă, pacienții își pot administra singuri injecțiile cu Rilonacept Regeneron dacă medicul consideră potrivit acest lucru și se asigură o urmărire medicală corespunzătoare.

Doze

Adulți

Tratamentul pentru adulți trebuie inițiat cu o doză de încărcare de 320 mg. Tratamentul va fi continuat cu administrarea unei injecții săptămânale de 160 mg. Rilonacept Regeneron nu trebuie administrat mai frecvent de o dată pe săptămână.

Adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani)

Tratamentul trebuie inițiat cu o doză de încărcare de 4,4 mg/kg, fără a se depăși doza maximă de 320 mg. Tratamentul va fi continuat cu administrarea unei injecții săptămânale de 2,2 mg/kg, fără a se depăși doza maximă de 160 mg (vezi tabelul 1). La copii, doza trebuie ajustată pe măsură ce copilul crește. Pacientul sau aparținătorul trebuie sfătuit să discute cu medicul curant înainte de a ajusta doza. Experiența utilizării la copii este limitată. În cadrul programului clinic pentru CAPS, 8 adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani au fost tratați timp de cel mult 18 luni.

Copii (cu vârsta sub 12 ani)

Nu sunt disponibile date privind utilizarea Rilonacept Regeneron la copii cu CAPS cu vârsta sub 12 ani; prin urmare, nu se recomandă utilizarea la pacienții din această grupă de vârstă.

Vârstnici (cu vârsta de 65 de ani și peste)

Din datele disponibile rezultă că nu este necesară modificarea dozei odată cu înaintarea în vârstă. Cu toate acestea, experiența clinică la pacienți cu vârsta peste 65 de ani este limitată; prin urmare, se recomandă prudență (vezi pct. 5.1).

Insuficiența renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă, sau la cei cu boală renală în stadiu terminal. Cu toate acestea, experiența clinică la acest tip de pacienți este limitată.

Insuficiența hepatică

Utilizarea Rilonacept Regeneron la pacienții cu insuficiență hepatică nu a fost studiată.

Mod de administrare

Rilonacept Regeneron este destinat numai pentru administrare subcutanată. Medicamentul nu este destinat utilizării intravenoase sau intramusculare.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct.6.6

La adult, doza de atac trebuie administrată sub forma a două injecții subcutanate a câte 2 ml (în total, 320 mg de rilonacept), făcute în aceeași zi în două locuri diferite. Dozele ulterioare sunt administrate sub forma unei injecții subcutanate de 2 ml (160 mg de rilonacept), o dată pe săptămână.

La adolescenți, administrarea dozei se face sub formă de una sau două (în cazul dozei de atac) injecții subcutanate, volumul maxim pentru o injecție fiind de 2 ml.

Pentru ușurința dozării, volumul de dozaj corespunzător pentru injecțiile săptămânale la adolescenți este prezentat în tabelul 1 de mai jos.

Tabelul 1: Volumul de dozaj pentru Rilonacept Regeneron (după reconstituire) în funcție de greutatea corporală, la adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani

Intervalul de greutate corporală (kg)	Volumul de dozaj (ml)
între 23,6 și 27,2	0,7
între 27,3 și 30,8	0,8
între 30,9 și 34,4	0,9
între 34,5 și 38,1	1
între 38,2 și 41,7	1,1
între 41,8 și 45,4	1,2
între 45,5 și 49,0	1,3
între 49,1 și 52,6	1,4
între 52,7 și 56,3	1,5
între 56,4 și 59,9	1,6
între 60,0 și 63,5	1,7
între 63,6 și 67,2	1,8
între 67,3 și 70,8	1,9
70,9 sau mai mare	2

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la rilonacept sau la oricare dintre excipienți.
Infecții active, severe (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Infecții grave

Acțiunea de blocare a interleukinei 1 (IL-1) poate influența răspunsul imun la infecții. La pacienții care iau Rilonacept Regeneron au fost raportate mai puțin frecvent infecții grave, cu risc letal.

În cadrul unei extensii de studiu efectuată în regim deschis, un pacient a dezvoltat meningită bacteriană și a decedat. În cazul în care pacientul dezvoltă o infecție gravă, tratamentul cu Rilonacept Regeneron trebuie întrerupt. Tratamentul nu trebuie inițiat la pacienții cu infecție activă sau cronică (vezi pct. 4.3), iar medicii trebuie să manifeste o atitudine precaută în cazul administrării Rilonacept Regeneron la pacienți cu antecedente de infecții recurente sau cu afecțiuni subiacente care pot predispute la infecții.

Deoarece Rilonacept Regeneron atenuează răspunsul inflamator, în cazul pacienților cu stare generală alterată este necesară o atitudine vigilentă, pentru a exclude o eventuală infecție subiacentă.

Inhibitorii factorului de necroză tumorală (TNF) au fost asociați cu o creștere a riscului de reactivare a tuberculozei latente (TB). Nu se cunoaște dacă utilizarea inhibitorilor de IL-1 precum rilonacept crește riscul de reactivare a TB sau a infecțiilor oportuniste. Înainte de începerea tratamentului cu Rilonacept Regeneron, toți pacienții trebuie evaluați din punctul de vedere al tuberculozei, atât cea activă cât și cea inactivă (latentă).

Asocieri nerecomandate

Asocierea terapeutică dintre Rilonacept Regeneron și inhibitorii TNF nu a fost evaluată în cadrul studiilor clinice. Administrarea unui alt inhibitor de IL-1 în asociere cu un inhibitor de TNF a fost asociată cu o incidență crescută a infecțiilor grave.

Rilonacept Regeneron nu trebuie utilizat în asociere cu inhibitori de TNF din cauza riscului crescut de infecții grave (vezi pct. 4.5).

Nu se recomandă utilizarea concomitentă a Rilonacept Regeneron cu alți inhibitori de IL-1 (vezi pct. 4.5).

Hipersensibilitate

Deși în cadrul programului clinic inițial nu au fost observate reacții de hipersensibilitate legate de tratamentul cu Rilonacept Regeneron, în cazul în care apare o reacție de hipersensibilitate, administrarea medicamentului trebuie oprită imediat și permanent și trebuie inițiat un tratament adecvat.

Riscul de reacții severe de hipersensibilizare, frecvente în cazul proteinelor injectabile, nu poate fi exclus (vezi pct. 4.3).

Imunogenitate

În cadrul unui studiu clinic au fost detectați, cu ajutorul unui test ELISA, anticorpi împotriva situsurilor de legare ale receptorilor pentru rilonacept la 35% dintre pacienții (19 din 55) tratați timp de cel puțin 6 săptămâni. Nu a existat o corelare a activității anticorpilor cu parametrii de eficacitate sau siguranță clinică.

Neutropenie

Neutropenia (numărul absolut al neutrofilelor [ANC] $< 1,5 \times 10^9/l$) a fost observată în mod frecvent în cazul unui alt medicament care inhibă IL-1, utilizat la o populație de pacienți (cu artrită reumatoidă) alta decât cea cu CAPS. Neutropenia a fost observată în mod frecvent la pacienți cu artrită reumatoidă (indicație neaprobată) cărora li s-a administrat Rilonacept Regeneron în cadrul studiilor clinice.

Niciunul din acești pacienți nu a prezentat infecții grave asociate cu neutropenie. Deși neutropenia a fost observată mai puțin frecvent la pacienții cu CAPS, loturile de pacienți luate în studiu au fost mici. Tratamentul cu Rilonacept Regeneron nu trebuie inițiat la pacienți cu neutropenie. Se recomandă să se determine numărul neutrofilelor înainte de începerea tratamentului, la 1 – 2 luni după începere și,

ulterior, în mod periodic, pe toată durata tratamentului cu Rilonacept Regeneron. În cazul în care un pacient devine neutropenic, numărul neutrofilelor trebuie monitorizat îndeaproape și trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului.

Malignități

Impactul tratamentului cu Rilonacept Regeneron asupra dezvoltării leziunilor maligne nu este cunoscut. Cu toate acestea, tratamentul cu imunosupresoare, inclusiv Rilonacept Regeneron, poate duce la creșterea riscului de afecțiuni maligne.

Vaccinuri

Vaccinurile vii nu trebuie administrate în mod concomitent cu Rilonacept Regeneron (vezi pct. 4.5). Înainte de inițierea tratamentului cu Rilonacept Regeneron, pacienții adulți și adolescenții trebuie să primească toate vaccinurile recomandate, în funcție de necesități, inclusiv vaccinul pneumococic și vaccinul antigripal inactivat.

Modificări ale profilului lipidic

Pacienții trebuie monitorizați din punctul de vedere al modificărilor profilului lipidic și, dacă este cazul, trebuie să primească tratament medicamentos (vezi pct. 4.8).

Mutația genei NLRP3

Toate cazurile din cadrul studiilor clinice au avut o mutație confirmată a genei NLRP3. Eficacitatea nu a fost evaluată la pacienții care nu prezentau o mutație confirmată a genei NLRP3.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

Nu se recomandă administrarea concomitentă a Rilonacept Regeneron cu oricare dintre inhibitorii de TNF (vezi pct. 4.4), deoarece administrarea unui alt blocant al IL-1 în asociere cu inhibitorii de TNF a fost asociată cu creșterea incidenței infecțiilor grave.

Administrarea concomitentă a Rilonacept Regeneron cu alți inhibitori de IL-1 nu a fost studiată și, prin urmare, nu este recomandată.

Formarea enzimelor CYP450 este inhibată de către concentrațiile crescute de citokine apărute în cursul inflamației cronice. În aceste condiții, este de așteptat ca prin administrarea unei molecule care se leagă de IL-1, cum este rilonacept, formarea enzimelor CYP450 să revină la normal. Acest aspect este relevant din punct de vedere clinic pentru substraturile CYP450 care au un indice terapeutic îngust, pentru care doza este ajustată individual (de exemplu warfarina). La inițierea tratamentului cu Rilonacept Regeneron la pacienții tratați cu medicamente de acest tip trebuie efectuată monitorizarea efectului sau a concentrațiilor plasmatice. Este posibil ca doza individuală de medicament să necesite ajustări, după caz.

Nu sunt disponibile date privind efectele administrării de vaccinuri vii sau transmiterea secundară a infecțiilor prin vaccinuri vii la pacienții care au utilizat Rilonacept Regeneron. Prin urmare, nu trebuie administrate vaccinuri vii concomitent cu Rilonacept Regeneron, decât dacă beneficiile terapeutice depășesc riscurile potențiale. În cazul în care este indicată vaccinarea cu vaccinuri vii după începerea tratamentului cu Rilonacept Regeneron, se recomandă păstrarea unui interval de timp liber, de cel puțin 6 săptămâni, între ultima injecție cu Rilonacept Regeneron și următoarea injecție (vezi pct. 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea rilonacept la gravide. Studiile efectuate la animale cu privire la efectele toxice asupra funcției de reproducere nu au evidențiat niciun efect asupra fertilității sau morfologiei fetale; cu toate acestea, un studiu efectuat la maimuțe gestante a indicat concentrații scăzute de estrogen (vezi pct. 5.3). Riscul pentru făt/mamă nu este cunoscut. Femeile trebuie să

utilizeze metode eficace de contracepție pe durata tratamentului cu Rilonacept Regeneron și timp de cel puțin 6 săptămâni după ultima doză. Prin urmare, gravidele sau femeile care doresc să rămână gravide trebuie să utilizeze tratamentul numai după o atentă evaluare a raportului risc/beneficiu.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă rilonacept se elimină în lapte, la om sau la animale. Decizia de a continua/întrerupe alăptarea sau de a continua/întrerupe tratamentul cu Rilonacept Regeneron trebuie luată pe baza evaluării beneficiului alăptării pentru copil și beneficiului tratamentului cu Rilonacept Regeneron pentru mamă.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje poate fi afectată de unele simptome asociate cu CAPS. Pacienții care prezintă vertij în timpul tratamentului cu Rilonacept Regeneron trebuie să aștepte ca acest simptom să dispară complet înainte de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Majoritatea evenimentelor adverse legate de tratament apărute în cadrul studiilor clinice au fost clasificate ca reacții la locul de injecție, și au apărut la aproximativ 50% din pacienții incluși în studiul de fază 3. Cazurile de RLI (reacții la locul de injecție) raportate au fost, în general, ușoare până la moderate. Niciun pacient nu s-a retras din studiu din cauza RLI.

Reacțiile adverse la Rilonacept Regeneron care au fost raportate în faza 2/3 a programului, la un număr total de 109 pacienți, dintre care unii au fost tratați timp de mai mult de 2 ani, sunt prezentate mai jos utilizând următoarele categorii de frecvență: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$).

Dat fiind numărul mic de pacienți, o reacție adversă raportată la 2 sau mai mulți pacienți a fost clasificată ca „frecventă”.

Tabelul 2: Reacțiile adverse apărute sub tratament cu Rilonacept Regeneron la pacienții cu CAPS

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Frecvență
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Reacții la locul de injectare, incluzând eritem, echimoze, prurit, tumefacție, inflamație, durere, dermatită, edem, vezicule urticariene.	foarte frecvente
	Fatigabilitate	frecvente
Infecții și infestări	Infecția tractului respirator superior; sinuzită	foarte frecvente
	Bronșită; gastroenterită; infecții virale; infecții cutanate, oculare și otice; pneumonie	frecvente
	Meningită bacteriană	mai puțin frecvente
Investigații diagnostice	Creșterea numărului de eozinofile	frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	foarte frecvente
	Amețeli	frecvente
Tulburări vasculare	Hipertensiune arterială, eritem facial	frecvente
Tulburări acustice și vestibulare	Vertij	frecvente
Tulburări oculare	Irită	mai puțin frecvente
Tulburări psihice	Anxietate, insomnie	frecvente
Tulburări ale sistemului imunitar	Hipersensibilitate	frecvente

Infecții și infestări

În cursul Secțiunii A a studiului pivot (vezi pct. 5.1), incidența pacienților care au raportat infecții considerate de către investigator ca fiind legate de tratament a fost mai mare în cazul Rilonacept Regeneron (9%) decât în cazul placebo (0%). În cadrul Secțiunii B a studiului, cea de întrerupere randomizată a tratamentului, incidența infecțiilor a fost similară la pacienții tratați cu Rilonacept Regeneron (0%) și la cei tratați cu placebo (4%). Secțiunea A a studiului a început în lunile de iarnă, în timp ce Secțiunea B a fost efectuată în principal în lunile de vară.

În studiile controlate cu placebo, însumând o diversitate de populații de pacienți care au inclus 336 de pacienți tratați cu rilonacept și 165 de pacienți tratați cu placebo, incidența infecțiilor a fost de 6,8%, respectiv 3% (0,44 per pacient-an de expunere și 0,19 per pacient-an de expunere) pentru rilonacept și placebo.

Infecții grave

În cadrul unui studiu asupra CAPS, efectuat în regim deschis, un pacient a decedat după ce a dezvoltat sinuzită și meningită bacteriană (*Streptococcus pneumoniae*).

În cadrul unui studiu efectuat la pacienți cu boala Still a adultului, un pacient a dezvoltat o infecție cu *Mycobacterium intracellulare* la cot, în urma unei injecții intra-articulare cu glucocorticoizi și expunerii locale ulterioare la ceea ce s-a suspionat a fi o sursă de micobacterii. În cadrul unui studiu efectuat la pacienți cu polimialgie reumatică, un pacient a dezvoltat bronșită și sinuzită, care au solicitat spitalizare.

Tulburări hematologice și limfatice

În cursul secțiunii inițiale a studiului pivot controlat placebo, la pacienții tratați cu Rilonacept Regeneron valorile medii ale hemoglobinei au crescut iar numărul neutrofilelor și trombocitelor a scăzut. Aceste modificări nu au fost considerate ca fiind semnificative din punct de vedere clinic și, probabil, s-au datorat unei scăderi a stării inflamatorii cronice prezente în CAPS, însoțite de o scădere a răspunsului de fază acută.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

La pacienții cu CAPS, reacția adversă raportată cel mai frecvent și mai consistent în asocieră cu tratamentul a fost reacția la locul de injecție (RLI). RLI au inclus eritem, tumefiere, prurit și echimoze. Cele mai multe RLI au durat una până la două zile. În cadrul studiilor efectuate la pacienții cu CAPS, nu a existat niciun caz de RLI evaluat ca sever și niciun pacient care să își întrerupă participarea la studiu din cauza unei RLI.

Imunogenitate

În cadrul studiilor clinice efectuate la pacienți cu CAPS tratați cu Rilonacept Regeneron au fost detectați, cu ajutorul unui test ELISA, anticorpi împotriva situsurilor de legare ale receptorilor pentru rilonacept. Nouăsprezece din 55 de pacienți (35%) care au primit Rilonacept Regeneron timp de cel puțin 6 săptămâni au fost găsiți, cel puțin o dată, pozitivi la testul pentru anticorpi legați de tratamentul cu Rilonacept Regeneron. Din cei 19 pacienți, 7 au fost găsiți pozitivi la ultima evaluare (în săptămâna 18 sau 24 a perioadei de extensie a studiului, desfășurată în regim deschis), iar 5 pacienți au fost găsiți, cel puțin o dată, pozitivi la testul pentru anticorpi neutralizanți. Nu a existat o corelare a activității anticorpilor cu parametrii de eficacitate sau siguranță clinică.

Datele reflectă procentul de pacienți la care rezultatele testelor au indicat pozitivitate pentru anticorpii împotriva rilonaceptului în cadrul testelor specifice, aceste rezultate fiind puternic dependente de sensibilitatea și specificitatea testelor. Incidența observată a rezultatelor pozitive pentru anticorpi, obținute prin efectuarea unui test, poate fi influențată de mai mulți factori care includ sensibilitatea și specificitatea testului, modul de manipulare a mostrelor, utilizarea medicației concomitente și patologia subiacentă. Din aceste motive, o comparație între incidența de apariție a anticorpilor anti-rilonacept și incidența de apariție a anticorpilor împotriva altor medicamente poate avea rezultate eronate.

Modificări ale parametrilor lipidici

Valorile colesterolului și lipidelor pot fi reduse la pacienții cu inflamație cronică. Pacienții cu CAPS tratați cu Rilonacept Regeneron au prezentat creșteri medii față de valoarea inițială pentru colesterolul total, fracția HDL a colesterolului, fracția LDL a colesterolului și trigliceride, respectiv de 19 mg/dl, 2 mg/dl, 10 mg/dl și 57 mg/dl după 6 săptămâni de tratament în regim deschis. Medicii trebuie să monitorizeze profilurile lipidice ale pacienților (de exemplu după 2-3 luni) și să aibă în vedere utilizarea tratamentelor hipolipemiente după caz, în funcție de factorii de risc cardiovascular și de prevederile ghidurilor terapeutice în vigoare.

4.9 Supradozaj

Nu s-a raportat niciun caz de supradozaj. Cantitatea maximă de medicament care poate fi administrată în condiții de siguranță nu a fost determinată.

Administrarea intravenoasă de Rilonacept Regeneron în doze lunare de până la 2000 mg, la o altă populație de pacienți, timp de cel mult șase luni, a fost în general bine tolerată. Un pacient din cadrul unui studiu pentru osteoartrită a dezvoltat neutropenie tranzitorie (numărul absolut al neutrofilelor $< 1 \times 10^9/l$) după ce a primit o doză foarte mare (2000 mg). În cadrul studiilor clinice au fost administrate subcutanat doze maxime săptămânale de 320 mg, pe o perioadă de aproximativ doi ani sau mai mult, la un număr mic de pacienți cu CAPS și pe o perioadă de maximum 6 luni la pacienți cu AR, fără a se observa efecte toxice limitante ale dozei.

În caz de supradozaj, se recomandă ca pacientul să fie monitorizat pentru detectarea oricăror semne sau simptome de reacții adverse, și trebuie instituit imediat tratamentul simptomatic adecvat.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: inhibitori de interleukine, codul ATC: L04AC04.

Acest medicament a fost autorizat în „Condiții excepționale”. Aceasta înseamnă că datorită rarității bolii nu a fost posibilă obținerea informațiilor complete privind acest medicament. EMA va revizui în fiecare an orice noi informații disponibile și acest RCP va fi actualizat în concordanță.

Mecanism de acțiune

Rilonacept este o proteină dimerică de fuziune, formată din domeniile fixatoare de liganzi ale porțiunilor extracelulare ale receptorului uman de tip I pentru interleukina 1 (IL-1RI) și proteina accesorie a receptorului pentru IL-1 (IL-1RAcP), legată în serie cu porțiunea Fc a IgG1 umană. Rilonacept se leagă de citokina IL-1 și îi blochează activitatea, legând atât IL-1 β cât și IL-1 α , acestea fiind principalele citokine proinflamatorii implicate în multe boli inflamatorii. De asemenea, rilonacept se leagă de antagonistul endogen al receptorului IL-1 (IL-1ra), dar cu o afinitate mai mică decât IL-1 β sau IL-1 α .

Efecte farmacodinamice

În studiile clinice, pacienții cu CAPS care aveau o producție excesivă și necontrolată de IL-1 β au prezentat un răspuns rapid la tratamentul cu rilonacept, adică parametrii de laborator cum sunt valorile proteinei C reactive (PCR) și amiloidului A seric (AAS), leucocitoza și numărul crescut de trombocite au revenit rapid la normal.

Eficacitate și siguranță clinică

Siguranța și eficacitatea rilonacept ca tratament al CAPS, inclusiv pentru pacienții cu FCAS, cunoscut și sub denumirea de sindrom familial al urticariei la rece (FCUS), și pentru cei cu MWS, a fost demonstrată în cadrul unui studiu clinic randomizat, dublu orb, controlat placebo, compus din două secțiuni (A și B) desfășurate secvențial la aceiași pacienți. Partea studiului referitoare la eficacitate a inclus 47 de pacienți, dintre care 44 aveau diagnosticul de FCAS iar 3 aveau diagnosticul de MWS. În

cursul extensiei de studiu desfășurată în regim deschis, în care au fost colectate date referitoare la eficacitate, au fost înrolați 12 noi pacienți, dintre care 8 adulți diagnosticați cu FCAS și 4 adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 13 și 16 ani), 3 cu FCAS și 1 cu patologie asociată FCAS și MWS. Alți patru adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani), cu toții diagnosticați cu FCAS, au fost înrolați ulterior în extensia de studiu desfășurată în regim deschis, în care au fost colectate date referitoare la eficacitate. Eficacitatea nu a fost evaluată la pacienții care nu prezentau o mutație confirmată a genei NLRP3/CIAS1.

Secțiunea A a reprezentat o perioadă de studiu de 6 săptămâni efectuată în regim randomizat, dublu orb, controlat placebo, pentru evaluarea rilonacept în doză de 160 mg pe săptămână, după o doză inițială de atac de 320 mg. Imediat după încheierea secțiunii A a studiului, pacienții și-au început participarea la secțiunea B, care a constat dintr-o perioadă de studiu de 9 săptămâni efectuată în regim orb, în cursul căreia la toți pacienții s-a administrat rilonacept 160 mg pe săptămână, urmată de o perioadă de retragere de 9 săptămâni efectuată în regim dublu orb, în care pacienții au fost randomizați fie pentru a rămâne pe tratamentul cu rilonacept 160 mg pe săptămână, fie pentru a primi placebo. În continuare, pacienților le-a fost oferită posibilitatea de a se înrola într-o extensie de studiu cu durată de 24 de săptămâni, desfășurată în regim deschis, în cadrul căreia toți pacienții au fost tratați cu rilonacept 160 mg pe săptămână.

Utilizând un jurnal zilnic organizat sub formă de chestionar, pacienții au evaluat următoarele cinci semne și simptome ale CAPS: durere articulară, erupții cutanate, febră/frisoane, hiperemie/durere oculară și oboseală, fiecare pe o scală de la 0 (deloc, nicio severitate) la 10 (foarte severă). Studiul a evaluat scorul mediu al simptomelor utilizând modificarea de la momentul inițial până la finalul tratamentului.

Modificările valorilor medii ale scorurilor simptomelor, pentru perioada de studiu desfășurată în regim randomizat cu grupuri paralele de studiu (secțiunea A) și pentru perioada de retragere, desfășurată în regim randomizat (secțiunea B), sunt prezentate în Tabelul 3. Pacienții tratați cu rilonacept au înregistrat o reducere de 84% a valorii medii a scorului simptomelor în secțiunea A a studiului, comparativ cu 13% în cazul pacienților tratați cu placebo ($p < 0,0001$). În secțiunea B, valorile medii ale scorurilor simptomelor au crescut mai mult în cazul pacienților retrași tratați cu placebo decât în cazul celor care au rămas în tratament cu rilonacept.

Îmbunătățirea scorurilor privind simptomele-cheie a fost observată în decurs de o zi de la inițierea tratamentului cu rilonacept, la majoritatea pacienților. Pacienții tratați cu rilonacept au înregistrat îmbunătățiri mai mari pe fiecare din cele cinci componente ale obiectivului compus, față de pacienții tratați cu placebo.

Valoarea medie a numărului de zile de „puseu” al simptomelor (definite ca zile în care scorul mediu al simptomelor a fost mai mare de 3, conform raportărilor din jurnalul pacientului) în cursul perioadei inițiale de pre-tratament de 21 de zile și în cursul perioadei sub tratament de urmărire a obiectivului, în secțiunea A, a scăzut de la 8,6 la momentul inițial la 0,1 la momentul atingerii obiectivului în cazul grupului tratat cu rilonacept, comparativ cu o modificare de la 6,2 la 5,0 în cazul grupului tratat cu placebo ($p < 0,0001$ comparativ cu placebo).

Comparativ cu grupul tratat cu placebo, în grupul tratat cu rilonacept o proporție semnificativ mai mare de pacienți au prezentat îmbunătățiri față de momentul inițial în ceea ce privește scorul compus, de cel puțin 30% (96% comparativ cu 29% dintre pacienți), de cel puțin 50% (87% comparativ cu 8%) și de cel puțin 75% (70% comparativ cu 0%) ($p < 0,0001$).

În secțiunea A și secțiunea B, evaluarea făcută de medic și pacient asupra activității bolii, precum și evaluarea făcută de pacient asupra gradului de limitare a propriilor activități zilnice, din cauza bolii, au fost semnificativ îmbunătățite la pacienții tratați cu rilonacept față de cei tratați cu placebo.

Valorile medii ale proteinei C reactivă (CRP) au scăzut semnificativ față de momentul inițial la pacienții tratați cu rilonacept, în timp ce la cei tratați cu placebo nu s-a constatat nicio modificare. De

asemenea, rilonacept a determinat o scădere semnificativă față de momentul inițial al amiloidului seric A (SAA), până la valori aflate în limite normale.

În cadrul extensiei de studiu efectuată în regim deschis, reducerile valorilor medii ale scorurilor simptomelor, valorilor CRP-ului seric și SAA-ului seric s-au menținut timp de până la un an.

Tabelul 3: Valorile medii ale scorurilor simptomelor la adulți (cu vârsta peste 18 ani)

Secțiunea A	Placebo (n=24)	Rilonacept (n=23)	Secțiunea B	Placebo (n=23)	Rilonacept (n=22)
Perioada inițială, pre-tratament (între săptăm. -3 și săptăm. 0)	2,4	3,1	Perioada inițială de tratament activ cu rilonacept (între săptăm. 13 și săptăm. 15)	0,2	0,3
Perioada de urmărire a obiectivului (între săptăm. 4 și săptăm. 6)	2,1	0,5	Perioada de urmărire a obiectivului (între săptăm. 22 și săptăm. 24)	1,2	0,4
Media modificării de la momentul inițial la atingerea obiectivului	-0,3	-2,6*	Media modificării de la momentul inițial la atingerea obiectivului	0,9	0,1**
Valoarea p pentru comparația intra-grup a modificării de la momentul inițial	NS	p<0,0001	valoarea p pentru comparația intra-grup a modificării de la momentul inițial	p< 0,0001	NS

*p< 0,0001, comparație rilonacept comparativ cu placebo

**p< 0,001, comparație rilonacept comparativ cu placebo

NS = nesemnificativ

Comparând scorurile simptomelor-cheie (SSC) la finalul extensiei de studiu desfășurate în regim deschis cu durata de 24 de săptămâni cu SSC la momentul inițial, utilizând scorurile zilnice medii ponderate în timp, a fost obținută o evaluare a eficacității detaliate din punct de vedere al grupelor de vârstă și diagnosticului. Rezultatele pentru adulții care au intrat în studiu în cadrul secțiunii A sunt furnizate separat de rezultatele pentru adulții care au intrat direct în cadrul extensiei de studiu desfășurate în regim deschis; rezultatele pentru cei patru adolescenți care au intrat direct în cadrul extensiei de studiu desfășurate în regim deschis sunt date individual.

Tabelul 4: Scorurile simptomelor-cheie în funcție de grupele de vârstă și diagnostic, în urma desfășurării extensiei de studiu în regim deschis, cu durată de 24 de săptămâni

Grup	Grupa de vârstă (interval)	Diagnostic	SCC mediu la momentul inițial	SCC mediu în săpt. 24	Scăderea față de momentul inițial
Adulții care au intrat în studiu în secțiunea 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%
Adulții care au intrat în studiu în extensia cu regim deschis	18 - <65 (18, 56)	FCAS n=8	2,3	0,2	93,0%
Adolescenții care au intrat în studiu în extensia cu regim deschis	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 Proprietăți farmacocinetice

Biodisponibilitatea rilonacept după administrarea prin injecție subcutanată este estimată la aproximativ 50%.

În urma administrării subcutanate a unei doze săptămânale de 160 mg timp de cel mult 48 de săptămâni, la pacienți cu CAPS, media concentrațiilor plasmatice minime ale rilonacept la starea de echilibru au fost de aproximativ 24 µg/ml. Starea de echilibru pare să fi fost atinsă în cel mult 6 săptămâni.

Tabelul 5: Proprietățile farmacocinetice ale rilonacept, la starea de echilibru¹.

Parametru	Valoare ²
C _{max} (mg/l)	31,5
ASC (zi mg/l)	198
CL /F (l/zi)	0,808
T _{1/2} prin eliminare (zi)	7,72

¹ Bazat pe modelul farmacocinetic populațional

² Sunt prezentate valori derivate.

Grupe speciale de pacienți

Nu sunt disponibile date farmacocinetice privind pacienții cu insuficiență hepatică. Similar altor proteine de dimensiuni mari, este de așteptat ca eliminarea rilonacept să se facă prin catabolism proteolitic și clearance mediat de către organul țintă. În consecință, nu este de așteptat ca afectarea funcției hepatice să aibă un efect semnificativ din punct de vedere clinic asupra parametrilor farmacocinetici ai rilonacept.

Rezultatele unui studiu cu doză unică desfășurat la pacienți cu boală renală în stadiu terminal (ESRD) indică faptul că viteza de eliminare a rilonacept nu a scăzut. Prin urmare, eliminarea renală a rilonacept este considerată o cale minoră a clearance-ului. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală.

Nu a fost efectuat niciun studiu cu scopul de a evalua efectul vârstei, sexului sau greutateii corporale asupra expunerii la rilonacept. Pe baza datelor limitate obținute din studiul clinic, concentrațiile plasmatice minime la starea de echilibru au fost similare la femei și bărbați. Vârsta (între 26 și 78 de ani) și greutatea corporală (între 50 și 120 kg) nu par să aibă un efect semnificativ asupra concentrațiilor plasmatice minime ale rilonacept. Efectul rasei nu a putut fi evaluat deoarece la studiile clinice pentru CAPS au participat doar pacienți de rasă caucaziană, ceea ce reflectă epidemiologia acestei boli.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței și toxicitatea după doze repetate.

Au fost efectuate studii la animale pentru a evalua toxicitatea asupra funcției de reproducere. La șoareci, un analog murin al rilonacept nu a avut niciun efect asupra fertilității. A fost efectuat un studiu asupra dezvoltării embriofetale cu rilonacept la maimuțe, folosind doze de maximum 4 ori mai mari decât doza recomandată la om. La grupurile tratate s-au constatat scăderi ale concentrațiilor plasmatice ale β -estradiolului, semnificația acestei constatări nefiind cunoscută. În cadrul unui studiu pre- și postnatal privind toxicitatea asupra funcției de reproducere, efectuat la șoareci cu un analog murin al rilonacept administrat subcutanat în doze de 20, 100 sau 200 mg/kg de trei ori pe săptămână (doza maximă este de aproximativ 6 ori mai mare decât doza de întreținere de 160 mg, calculată pe baza suprafeței corporale), nu au fost constatate efecte legate de tratament.

Nu au fost efectuate studii de genotoxicitate sau studii pe termen lung la animale pentru evaluarea potențialului mutagen sau carcinogen al rilonaceptului.

6. PARTICULARITĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Pulbere

Glicină

Clorhidrat de arginină

Histidină

Clorhidrat de histidină monohidrat

Polietilenglicol 3350

Zahăr

Solvent

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor privind compatibilitatea, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioadă de valabilitate

Flacon

2 ani.

Soluție diluată

Din punct de vedere al siguranței microbiologice, medicamentul trebuie utilizat cât mai curând posibil și în cel mult 3 ore de la reconstituire, deoarece nu conține conservanți. Dacă nu este utilizat imediat, intervalele de timp și condițiile de păstrare înainte de utilizarea medicamentului reconstituit sunt de responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să depășească 24 de ore la 2 – 8°C.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider. A nu se congela.

A se ține flacoanele în cutie, pentru a fi protejate de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flaconul cu pulbere

Flacon din sticlă transparentă de tip I a 20 ml, prevăzut cu dop de cauciuc și capac detașabil din aluminiu lăcuit, conținând 220 mg de riloncept.

Flaconul cu solvent

Flacoane din PEJD conținând 5 ml de apă pentru preparate injectabile

Fiecare cutie conține:

4 flacoane cu pulbere pentru soluție injectabilă

4 flacoane cu solvent

8 seringi de unică folosință a 3 ml

8 ace de unică folosință de mărimea 27 G, 13 mm

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Instrucțiuni pentru reconstituire

Utilizând o tehnică aseptică, pulberea de Riloncept Regeneron trebuie reconstituită cu 2,3 ml de solvent (apă pentru preparate injectabile) înainte de administrare.

Cantitatea de 2,3 ml de solvent trebuie retrasă din flaconul cu solvent prin atașarea directă a acestuia la o seringă de 3 ml, apoi injectată în flaconul de pulbere, pentru reconstituire, utilizând acul de mărimea 27 G, 13 mm (pentru a obține un volum reconstituit final de 2,75 ml). Acul și seringă utilizate pentru reconstituirea cu solvent trebuie apoi eliminate, neputând fi utilizate pentru injecții subcutanate. După adăugarea solventului, conținutul flaconului trebuie reconstituit prin agitarea flaconului timp de aproximativ un minut, lăsându-l apoi în repaus timp de un minut. Soluția de 80 mg/ml rezultată, este suficientă pentru a permite retragerea unui volum de până la 2 ml în vederea administrării subcutanate.

Soluția reconstituită este vâscoasă, limpede și incoloră până la galben pal. Înainte de injectare, soluția reconstituită trebuie inspectată cu atenție pentru a detecta orice modificări de culoare sau conținut de particule. Dacă se constată o modificare de culoare sau un conținut de particule al soluției, medicamentul nu trebuie utilizat.

Instrucțiuni de administrare

Utilizând o tehnică aseptică, volumul de dozare recomandat de cel mult 2 ml (160 mg) trebuie retras utilizând un ac de injecție nou, de mărimea 27 G, 13 mm, atașat la o seringă nouă de 3 ml pentru injecții subcutanate.

Locurile de injectare subcutanată cum sunt abdomenul, coapsele sau partea superioară a brațului, trebuie folosite prin rotație. Injecțiile nu trebuie administrate în niciun caz în zone care prezintă echimoze, eritem, sensibilitate sau indurație.

Prima administrare de Rilonacept Regeneron de către pacient sau aparținător trebuie să se facă sub îndrumarea personalului medical instruit. Pentru administrările ulterioare făcute de pacient, trebuie date instrucțiuni adecvate privind tehnica de injectare corectă și trebuie verificată capacitatea de a aplica această tehnică.

Eliminarea

Fiecare flacon trebuie utilizat numai pentru o singură doză. După retragerea soluției, flaconul trebuie eliminat.

Pacienții sau aparținătorii acestora trebuie instruiți cu privire la procedura adecvată de eliminare a flacoanelor, acelor și seringilor.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

Regeneron UK Limited
40 Bank Street
E14 5DS London
Regatul Unit

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/09/582/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări 23 Octombrie 2009
Data ultimei reînnoiri a autorizației:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) SUBSTANȚEI (LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ .**

**A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) SUBSTANȚEI (LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI
FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

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

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

- Eliberarea oficială a seriei

În conformitate cu Articolul 114 din Directiva 2001/83/CE, eliberarea oficială a seriei va fi făcută de un laborator de stat sau de un laborator destinat acestui scop.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să se asigure că, înainte de punerea pe piață a medicamentului, toți medicii care sunt de așteptat să prescrie/utilizeze Rilonacept Regeneron au primit un pachet informativ pentru medici, conținând următoarele:

- Rezumatul caracteristicilor produsului
- Fișa informativă pentru medic
- Card de averizare pentru pacient

Fișa informativă pentru medic trebuie să conțină următoarele mesaje-cheie:

- Riscul de infecții grave, inclusiv infecții cu bacterii oportuniste, infecții virale și fungice, la pacienții tratați cu Rilonacept Regeneron;
- Riscul de reacții acute, legate de injecție;
- Necesitatea de a instrui pacienții cu privire la tehnicile adecvate de autoadministrare, în cazurile în care pacientul dorește și este capabil să facă acest lucru, precum și îndrumări pentru personalul medical cu privire la modul de raportare a erorilor de administrare;
- Riscul identificat și potențial de imunogenitate care poate duce la simptome mediate imun;
- Necesitatea ca personalul medical să efectueze o evaluare clinică anuală a pacienților cu privire la potențialul risc crescut de apariție a tumorilor maligne;
- Necesitatea de a determina numărul de neutrofile înainte de inițierea tratamentului, la 1 sau 2 luni după aceea și apoi în mod periodic, pe toată durata tratamentului cu Rilonacept Regeneron, deoarece tratamentul cu Rilonacept Regeneron nu trebuie inițiat la pacienți cu neutropenie;
- Necesitatea de a monitoriza pacienții din punctul de vedere al modificării profilului lipidic;

- Lipsa de date în ceea ce privește administrarea Riloncept Regeneron la gravide sau femeile care alăptează, și necesitatea ca medicii să discute cu pacienta riscul pe care îl implică faptul de a rămâne gravidă sau de a intenționa să rămână gravidă;
- Managementul corespunzător al pacientului din punctul de vedere al interacțiunii cu vaccinările;
- Posibilitatea de a include pacienții în studiile de registru, pentru a facilita colectarea pe termen lung a datelor privind eficacitatea și siguranța;
- Rolul și modul de utilizare a cardului de alertă pentru pacient.

Sistemul de farmacovigilență

DAPP trebuie să se asigure că sistemul de farmacovigilență prezentat în Modulul 1.8.1 al Autorizației de punere pe piață, este implementat și funcțional înaintea și în timpul prezenței medicamentului pe piață.

Planul de management al riscului (PMR)

DAPP se angajază să efectueze studiile și activitățile de farmacovigilență detaliate în Planul de farmacovigilență, conform cu Planul de management al riscului (PMR) agreeat și prezentat în modulul 1.8.2 al Autorizației de punere pe piață și cu orice actualizări ulterioare ale PMR aprobate de Comitetul pentru medicamente de uz uman (CHMP).

Conform recomandărilor CHMP privind sistemele de management al riscului pentru medicamentele de uz uman, versiunea actualizată a PMR trebuie depusă în același timp cu următorul Raport periodic actualizat referitor la siguranță (RPAS).

În plus, o versiune actualizată a PRM trebuie depusă:

- când se primesc informații noi care pot avea impact asupra Specificației de siguranță actuale, Planului de farmacovigilență sau activității de reducere la minimum a riscului
- în decurs de 60 de zile de la atingerea unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului)
- la cererea Agenției Europene a Medicamentului

RPAS-uri

Ciclul RPAS al medicamentului trebuie să urmeze un ciclu semestrial cu excepția cazului în care CHMP decide altfel.

- **CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA SIGURANȚA ȘI EFICACITATEA UTILIZĂRII MEDICAMENTULUI**

Nu este cazul

- **OBLIGAȚII PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE**

DAPP va finaliza, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descriere	Data limită
DAPP va depune un plan actualizat de management al riscului (PMR) care descrie în mod corespunzător activitatea suplimentară de farmacovigilență rezultată în urma efectuării studiului de toxicitate asupra dezvoltării embrio-fetale la maimuțele cynomolgus, pentru investigarea în continuare a riscului potențial de anomalii fetale.	În termen de 1 lună de la notificările privind decizia Comisiei

- **OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII ÎN CONDIȚII EXCEPȚIONALE**

Aceasta fiind o autorizare în condiții excepționale” și în conformitate cu articolul 14(8) al Regulamentului (CE) nr. 726/2004, DAPP trebuie să pună în aplicare în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descriere	Data limită
DAPP trebuie să furnizeze cu regularitate informații din Registrul Global cu privire la siguranța și eficacitatea la adulți și copii. Faptul că în studiile clinice a fost inclus un număr limitat de copii și adolescenți, precum și lipsa de date privind efectul pe termen lung al inhibării IL-1 β , trebuie avut în vedere în condițiile naturii orfane a afecțiunii. Trebuie asigurată o colectare continuă de date din Registru privind siguranța și eficacitatea la copii; în special, referitor la riscul de infecție și posibila afectare a reacțiilor imune, cum este răspunsul la vaccinare, precum și creșterea. În plus, DAPP trebuie să evalueze cazurile în care se înregistrează o scădere a eficacității, pentru a determina dacă acest lucru este cauzat de modificările de farmacocinetică/farmacodinamie apărute în timp sau de apariția de anticorpi. Odată cu RPAS, DAPP trebuie să furnizeze date actualizate cu privire la cifrele de recrutare și orice rezultate intermediare. Includerea pacienților în Registru se va face până când vor fi întrunite simultan următoarele două condiții: perioadă de recrutare de 5 ani și 200 de pacienți incluși.	Odată cu RPAS
Se solicită furnizarea de date farmacocinetice suplimentare cu privire la starea de echilibru (ASC, C _{max} , C _{min} la starea de echilibru), în special la copii și adolescenți. DAPP trebuie să efectueze un studiu de farmacocinetică la copii și adolescenți.	30 septembrie 2012

Produsul medicinal nu mai este autorizat

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

Produsul medicinal nu mai este autorizat

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Rilonacept Regeneron 80 mg/ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
rilonacept

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare flacon cu pulbere conține rilonacept 220 mg. După reconstituire, fiecare ml de soluție conține rilonacept 80 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține de asemenea: glicină, clorhidrat de arginină, histidină, clorhidrat de histidină monohidrat, polietilenglicol 3350, zahăr și apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă.

Conține:

4 flacoane cu pulbere conținând rilonacept 220 mg

4 flacoane a 5 ml de solvent

8 seringi de unică folosință a 3 ml

8 ace de unică folosință de mărimea 27 G, 13 mm

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare subcutanată.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.
A se ține flacoanele în cutie, pentru a fi protejate de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

Regeneron UK Limited
40 Bank Street
E14 5DS London
Regatul Unit

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

EU/1/09/582/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**ETICHETA FLACONULUI CU PULBERE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Rilonacept Regeneron 80 mg/ml pulbere pentru soluție injectabilă
rilonacept

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține rilonacept 220 mg. După reconstituire, fiecare ml de soluție conține rilonacept 80 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține de asemenea: glicină, clorhidrat de arginină, histidină, clorhidrat de histidină monohidrat, polietilenglicol 3350, zahăr.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru soluție injectabilă.
220 mg rilonacept

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Subcutanată.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vedere și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.
A se ține flaconul în cutie, pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Regeneron UK Limited
40 Bank Street
E14 5DS London
Regatul Unit

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/09/582/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA SOLVENTULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Solvent pentru Rilonacept Regeneron

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

Apă pentru preparate injectabile.

Produsul medicinal nu mai este autorizat

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Rilonacept Regeneron 80 mg/ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă rilonacept

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nenumționate în acest prospect..

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Rilonacept Regeneron și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Rilonacept Regeneron
3. Cum să utilizați Rilonacept Regeneron
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Rilonacept Regeneron
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Rilonacept Regeneron și pentru ce se utilizează

Rilonacept Regeneron este utilizat pentru tratarea adulților și adolescenților cu vârsta de 12 ani sau peste care prezintă simptome severe de sindrom familial autoimun inflamator la rece (FCAS) și sindrom Muckle-Wells (MWS).

Rilonacept Regeneron aparține unui grup de medicamente numite inhibitori de interleukine. Rilonacept Regeneron blochează activitatea substanțelor care includ interleukina-1 beta (IL-1 beta). La pacienții cu CAPS, organismul produce IL-1 beta în cantități excesive, ceea ce poate determina simptome cum sunt febra, durerea de cap, oboseala, erupțiile pe piele sau durerile în articulații și mușchi. Blocând activitatea IL-1 beta, Rilonacept Regeneron determină îmbunătățirea acestor simptome.

Pentru întrebări referitoare la modul cum acționează Rilonacept Regeneron sau la motivele pentru care v-a fost prescris acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Rilonacept Regeneron

Nu utilizați Rilonacept Regeneron

- dacă sunteți alergic la rilonacept sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6);
- dacă aveți o infecție activă, severă.

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Rilonacept Regeneron, adresați-vă medicului dumneavoastră. .

Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți:

- o infecție;
- tuberculoză, sau ați avut contact apropiat cu o persoană care a avut tuberculoză;
- infecții care au revenit de mai multe ori, în antecedente;

- programare pentru a primi un vaccin, de orice tip;

Copii și adolescenți

Rilonacept Regeneron nu este recomandat la copii cu vârsta sub 12 ani.

Rilonacept Regeneron împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau ați putea lua orice alte medicamente.

În mod deosebit, trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați oricare dintre medicamentele enumerate în continuare:

- Alte medicamente care blochează interleukina1, cum ar fi anakinra sau canakinumab.
- Medicamente denumite inhibitori ai factorului de necroză tumorală (TNF) (cum ar fi etanercept, adalimumab sau inflixmab) folosite predominant în afecțiuni reumatice și autoimune.
- Orice alte medicamente destinate tratării bolilor cronice, deoarece Rilonacept Regeneron poate afecta modul în care ficatul transformă anumite medicamente, cum este warfarina (anticoagulant). Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă facă anumite teste și să ajusteze doza acestor medicamente.

Sarcina și alăptarea

- Rilonacept Regeneron nu a fost utilizat în studii la femei gravide și nu trebuie utilizat în timpul sarcinii cu excepția cazului când este absolut necesar. Nu trebuie să rămâneți gravidă și trebuie să utilizați metode de contracepție pe durata tratamentului cu Rilonacept Regeneron și timp de cel puțin șase săptămâni după ultima doză de Rilonacept Regeneron. Dacă sunteți gravidă, dacă credeți că ați putea fi gravidă sau dacă intenționați să rămâneți gravidă, cereți sfatul medicului dumneavoastră înainte de a lua acest medicament.

Siguranța utilizării Rilonacept Regeneron la femeile care alăptează nu este cunoscută. Dacă alăptați, trebuie să cereți sfatul medicului dumneavoastră înainte de a utiliza Rilonacept Regeneron.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Unele simptome asociate cu CAPS sau cu tratamentul cu Rilonacept Regeneron, cum este senzația de rotire (cunoscută sub numele de vertij) vă pot afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Dacă aveți o senzație de rotire, nu conduceți vehicule și nu operați unelte sau utilaje decât după ce vă simțiți din nou normal.

Adresați-vă medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

3. Cum să utilizați Rilonacept Regeneron

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Rilonacept Regeneron este destinat utilizării subcutanate. Aceasta înseamnă că este injectat printr-un ac scurt în țesutul gras aflat sub piele.

Cât de mult Rilonacept Regeneron trebuie utilizat

Adulți (inclusiv vârstnici)

- Doza de începere a tratamentului este de 2 injecții a câte 2 mililitri (ml) soluție fiecare), administrate în aceeași zi, în 2 locuri diferite ale corpului.
- Ulterior doza recomandată este de 1 injecție de 2 ml, injectată o dată pe săptămână.

Adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani)

Doza depinde de greutatea pacientului și va fi diferită pentru fiecare pacient. Medicul dumneavoastră vă va indica ce cantitate de medicament să injectați.

- Doza de începere a tratamentului este de 4,4 miligrame per kilogram de greutate corporală, până la maximum 320 miligrame (mg,) administrată în una sau două injecții. Ulterior, doza recomandată este de 2,2 miligrame per kilogram până la maximum 160 mg, o dată pe săptămână, în aceeași zi a săptămânii.

În ambele cazuri, medicul dumneavoastră va calcula volumul corespunzător ce trebuie injectat. Doza de Rilonacept Regeneron poate necesita ajustări pe măsură ce copilul crește. Discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a face orice ajustare a dozei.

Cum să injectați Rilonacept Regeneron

Rilonacept Regeneron se injectează sub piele (subcutanat). Prima injecție cu Rilonacept Regeneron trebuie administrată sub supravegherea personalului medical instruit. Dumneavoastră sau persoana care vă îngrijește veți primi un instructaj adecvat privind modul în care trebuie să amestecați pulberea (cum trebuie să dizolvați pulberea pentru a obține o soluție), să pregătiți doza și să administrați injecția. Vă rugăm citiți punctul "INSTRUCȚIUNI DE FOLOSIRE A RILONACEPT REGENERON PULBERE PENTRU SOLUȚIE INJECTABILĂ

" de la sfârșitul acestui prospect. Dacă aveți întrebări, adresați-vă medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului.

Dacă utilizați mai mult decât trebuie din Rilonacept Regeneron

În cazul în care în mod accidental vă injectați mai mult Rilonacept Regeneron decât doza recomandată, trebuie să contactați imediat medicul dumneavoastră.

Dacă uitați să utilizați Rilonacept Regeneron

Dacă uitați să administrați o doză de Rilonacept Regeneron și vă aduceți aminte în decurs de câteva zile, injectați-o imediat ce v-ați amintit. Doza următoare trebuie injectată la următoarea dată, conform programării. Nu injectați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Frecvența injectării Rilonacept Regeneron nu trebuie să depășească o dată pe săptămână.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă oricare dintre reacțiile adverse severe de mai jos apar în perioada utilizării Rilonacept Regeneron:

- **Infecții grave.** Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă în timpul tratamentului cu Rilonacept Regeneron prezentați simptome ale unei infecții, cum sunt febra care durează mai mult de 3 zile sau orice alte simptome posibil legate de o infecție cum sunt tusea prelungită, durerea de cap prelungită sau înroșirea, încălzirea sau tumefierea localizată a pielii. Dacă dezvoltăți o infecție severă, trebuie să întrerupeți tratamentul cu Rilonacept Regeneron.

- **Reacții alergice.** Dacă dezvoltăți semne de reacție alergică (de hipersensibilitate) în timpul tratamentului cu Rilonacept Regeneron (de exemplu senzație de apăsare în piept, respirație șuierătoare, dificultăți de respirație, amețelă severă, stare de confuzie, tumefierea buzelor sau erupții pe piele în timpul sau după injecție) atunci opriți administrarea de Rilonacept Regeneron și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Reacții adverse foarte frecvente (afectează 1 sau mai mulți utilizatori din 10)

Reacții la locul de injectare. (de exemplu înroșire, tumefiere, mâncărime și învinețire la locul de injectare).

Infecții ale căilor respiratorii superioare
Infecție a sinusurilor
Durere de cap

Reacții adverse frecvente (afectează între 1 și 10 utilizatori din 100)

Infecție virală
Bronșită
Infecție a pielii, ochilor sau urechilor
Oboseală (epuizare)
Creșterea tensiunii arteriale
Pneumonie
Infecții de stomac/intestin
Amețeață
Bufeuri
Reacție alergică
Anxietate
Imposibilitatea de a dormi (insomnie)

Reacții adverse mai puțin frecvente (afectează între 1 și 10 utilizatori din 1000)

Meningită
Inflamație a ochiului (irită)

De asemenea, pot să apară modificări ale valorilor colesterolului din sânge sau ale numărului de celule sanguine. Acestea vor fi monitorizate de către medicul dumneavoastră.

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului .
Acestea includ orice reacții adverse posibile nementionate în acest prospect.

5. Cum se păstrează Rilonacept Regeneron

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe eticheta flaconului, după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider. A nu se congela.

A se ține flacoanele în cutie, pentru a fi protejate de lumină.

După ce preparați soluția de Rilonacept Regeneron, este de preferat să o utilizați imediat deoarece nu conține conservanți. Dacă este necesar, medicamentul poate fi păstrat la temperatura camerei dar trebuie utilizat în decurs de 3 ore de la amestecare.

Soluția este vâscoasă, limpede și incoloră până la galben pal. Înainte de injectare, soluția trebuie inspectată cu atenție pentru a detecta orice modificări de culoare sau conținut de particule. Dacă se constată o modificare de culoare sau un conținut de particule al soluției, medicamentul nu trebuie utilizat.

Nu aruncați medicamentele pe calea apei menajere sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Rilonacept Regeneron

- Substanța activă este rilonacept. Fiecare flacon cu pulbere conține rilonacept 220 mg. După reconstituire, fiecare ml de soluție conține rilonacept 80 mg.
- Celelalte componente ale pulberii sunt glicină, clorhidrat de arginină, histidină, clorhidrat de histidină monohidrat, polietilenglicol 3350 și zahăr. Solventul este apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Rilonacept Regeneron și conținutul ambalajului

Rilonacept Regeneron se prezintă sub formă de pulbere pentru soluție injectabilă în flacon din sticlă. Pulberea este de culoare albă sau aproape albă.

Solventul este furnizat într-un flacon din plastic conținând 5 ml de apă pentru preparate injectabile. Solventul este un lichid incolor.

Fiecare cutie conține:

4 flacoane cu pulbere pentru soluție injectabilă
4 flacoane cu solvent
8 seringi de unică folosință a 3 ml
8 ace de unică folosință de mărimea 27 G, 13 mm

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Regeneron UK Limited
40 Bank Street
E14 5DS London
Regatul Unit

Producătorul

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

Acest prospect a fost aprobat revizuit în

Acest medicament a primit ”aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament. Agenția Europeană a Medicamentului va revizui cel puțin o dată pe an informațiile noi privind acest medicament și acest prospect va fi actualizat, după cum va fi necesar

Alte surse de informații.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>

Acest prospect este disponibil în toate limbile UE/CEE pe pagina de internet a Agenției Europene a Medicamentului.

INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE A RILONACEPT REGENERON PULBERE PENTRU SOLUȚIE INJECTABILĂ

Vezi de asemenea punctul 3 "Cum se injectează Rilonacept Regeneron"

Citiți integral aceste instrucțiuni înainte de a începe.

Materiale necesare:

Următoarele componente sunt incluse în fiecare ambalaj de Rilonacept Regeneron

- 8 seringi sterile de unică folosință a 3 ml
- 8 ace sterile de unică folosință (dimensiune 27 G, 13 mm)
- 4 flacoane de Rilonacept Regeneron pulbere
- 4 flacoane cu apă sterilă (solvent)

Veți avea nevoie de asemenea să obțineți următoarele articole de la farmacist, care nu sunt incluse în ambalajul de Rilonacept Regeneron:

- tampoane cu alcool
- comprese de tifon
- un recipient rezistent la perforare pentru aruncarea acelor, seringilor și flacoanelor

Cereți farmacistului aceste articole

Instrucțiuni generale la administrarea unei injecții cu Rilonacept Regeneron:

- Verificați data de expirare (luna și anul) de pe cutia și flaconul de Rilonacept Regeneron. Este menționată pe eticheta flaconului și pe cutie după "EXP". Nu folosiți Rilonacept Regeneron după data de expirare. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii.
- Nu atingeți acele sau dopul de cauciuc al fiolei de Rilonacept Regeneron cu mâna. Dacă ați atins dopul de cauciuc ștergeți-l cu un tampon cu alcool.
- Dacă ați atins un ac sau acul a atins o suprafață, aruncați toată seringă în recipientul rezistent la perforare și reluați procedura folosind o nouă seringă.
- Nu refolosiți acele sau seringile.
- Pentru a vă proteja pe dumneavoastră și pe alții de posibile înțepături cu acul, este important să aruncați fiecare seringă având acul atașat, în recipientul rezistent la perforare imediat după folosire. Nu încercați să recoperiți acul.

PASUL 1:

Pregătirea pentru injecție

1. Spălați-vă bine pe mâini.
2. Puneți următoarele articole pe o suprafață (vezi Figura 1):
 - 2 seringi sterile de unică folosință a 3 ml,
 - una este utilizată pentru adăugarea apei sterile (solvent) în pulberea de Rilonacept Regeneron
 - una este utilizată pentru injecție
 - 2 ace de unică folosință de mărimea 27 G, 13 mm
 - unul este utilizat pentru adăugarea apei sterile (solvent) în pulberea de Rilonacept Regeneron
 - unul este utilizat pentru injecție
 - 1 flacon cu Rilonacept Regeneron pulbere
 - 1 flacon cu apă sterilă (solvent)
 - 3 tampoane îmbibate cu alcool
 - 1 compresă din tifon
 - 1 container impenetrabil pentru eliminarea acelor, seringilor și flacoanelor utilizate

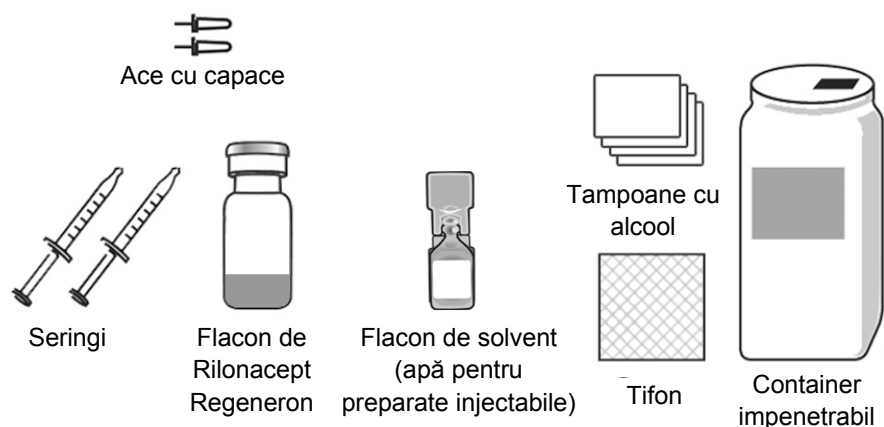


Figura 1

PASUL 2: Pregătirea flaconului cu pulbere de Rilonacept Regeneron

1. Îndepărtați capacul de plastic al flaconului de Rilonacept Regeneron.
3. Curățați partea de sus a flaconului de Rilonacept Regeneron cu un tampon îmbibat cu alcool care nu a mai fost folosit, ștergând prin mișcări circulare, într-o singură direcție.
4. Puneți flaconul deoparte.

PASUL 3: Umplerea seringii cu apă sterilă pentru preparate injectabile (solvent)

1. Desprindeți căpăcelul de plastic din partea de sus a flaconului cu apă sterilă pentru preparate injectabile).
2. Deschideți ambalajul care conține un ac cu mărimea 27 G, trăgând în lateral aripioarele. Puneți acul în capacul său, pe o suprafață curată. Deschideți ambalajul care conține o seringă trăgând în lateral aripioarele.
3. Atașați partea de sus a flaconului cu apă sterilă, acum expusă, la vârful seringii prin răsucirea seringii în flaconul de apă sterilă (solvent) (vezi Figura 3).



Figura 2

4. Ținând flaconul cu apă sterilă (solvent) într-o mână și seringă cu mâna cealaltă, răsturnați cu grijă flaconul. În timp ce mențineți seringă la nivelul ochilor, trageți ușor de pistonul seringii

înapoi până la linia de 2,5 ml astfel încât apa sterilă (solventul) să se deplaseze din flacon în seringă (vezi Figura 3).

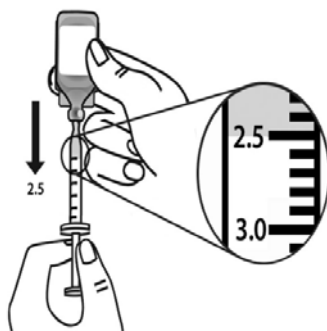


Figura 3

5. Detașați flaconul de la seringă. Țineți cu o mână corpul seringii și cu cealaltă mână introduceți prin răsucire acul cu mărimea 27 G în vârful seringii până când se fixează stabil (vezi Figura 5).

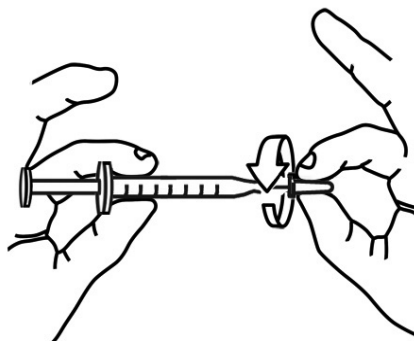


Figura 4

6. Întoarceți seringă astfel încât acul să fie îndreptat în sus. Scoateți direct capacul acului. Nu răsuciți acul sau capacul în timp ce îl scoateți. Loviți încet seringă pentru ca bulele de aer să urce către partea de sus a seringii (vezi Figura 6 5).



Figura 5

8. Îndreptați seringă și acul în sus. Apa sterilă trebuie să se afle în dreptul liniei de 2,3 ml (vezi Figura 6). Dacă este mai multă apă sterilă în seringă, atunci împingeți pistonul pentru a forța eliminarea apei sterile până când aceasta ajunge la nivelul liniei de 2,3 ml.

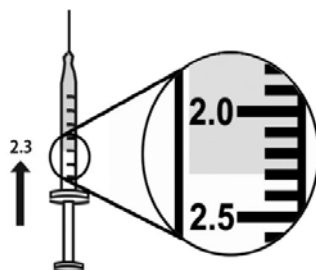


Figura 6

PASUL 4: Dizolvarea pulberii de Rilonacept Regeneron cu apă sterilă preparate injectabile (solvent)

1. Cu o mână, țineți flaconul cu pulbere de Rilonacept Regeneron pe o suprafață tare.
2. Cu cealaltă mână, luați seringă ce conține apa sterilă (solventul) și introduceți acul încet drept în jos, prin centrul dopului de cauciuc al flaconului cu pulbere de Rilonacept Regeneron. Împingeți pistonul seringii până la capăt în jos astfel ca apa sterilă (solventul) din seringă să curgă în flacon (vezi Figura 7)

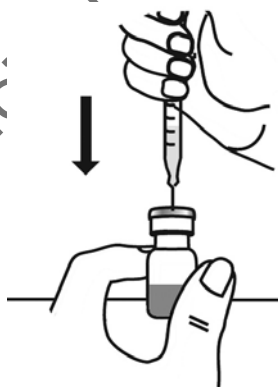


Figura 7

3. Scoateți seringă și acul din dop, apoi eliminați seringă având acul atașat și flaconul cu apă sterilă (solvent) punându-le în containerul impenetrabil. Nu încercați să puneți capacul acului înapoi.
4. Mențineți flaconul conținând amestecul de pulbere și apă sterilă (solvent) culcat (nu în poziție verticală), cu degetul mare și degetul arătător plasate pe vârful și pe fundul flaconului, și agitați rapid flaconul înainte și înapoi (dintr-o parte în alta), timp de aproximativ 1 minut.
5. Puneți flaconul înapoi pe masă și lăsați-l în repaus timp de aproximativ 1 minut.
6. Verificați flaconul pentru a detecta orice particule sau aglomerări de pulbere care nu s-au dizolvat.

7. Dacă pulberea nu s-a dizolvat complet, agitați rapid flaconul înainte și înapoi timp de încă 30 de secunde. Lăsați flaconul în repaus timp de aproximativ 1 minut.
8. Repetați procedura de la pasul 7 până când pulberea este complet dizolvată iar soluția este limpede.
9. În stare dizolvată, soluția de Rilonacept Regeneron trebuie să fie un lichid gros, limpede, incolor până la galben pal. Nu utilizați soluția dacă prezintă modificări de culoare sau este tulbure, ori dacă conține mici particule (vezi Figura 8).

NOTĂ: Contactați farmacia dumneavoastră și semnalati orice cantitate de Rilonacept Regeneron care prezintă modificări de culoare sau conține particule în stare dizolvată.

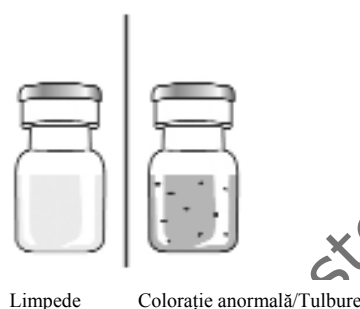


Figura 8

11. Este preferabil să treceți la pasul următor și să injectați medicamentul imediat după dizolvarea pulberii de Rilonacept Regeneron în apă sterilă (solvent). Dacă este necesar, medicamentul poate fi păstrat la temperatura camerei (între 20 și 25°C) timp de cel mult 3 ore. Feriți Rilonacept Regeneron de lumină.

PASUL 5: Pregătirea injecției

1. Țineți flaconul cu soluție pe o suprafață tare și ștergeți partea superioară a flaconului folosind un tampon nou îmbibat cu alcool.
2. Desfaceți un ambalaj care conține un nou ac steril de unică folosință. Desfaceți un ambalaj care conține o nouă seringă de unică folosință. Atașați acul, prinzându-l bine de seringă fără a îndepărta capacul.
3. Țineți seringă la nivelul ochilor. Cu capacul acului încă atașat, trageți înapoi pistonul seringii până la marcajul echivalent cu volumul de soluție care v-a fost prescris de medic în vederea injectării, umplând seringă cu aer (vezi Figura 9)

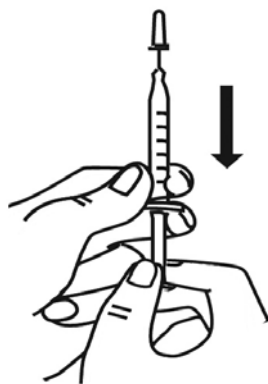


Figura 9

4. Scoateți capacul acului având grijă să nu atingeți acul. Țineți flaconul pe o suprafață plană și introduceți acul încet vertical în jos, prin dop. Împingeți pistonul în jos și injectați întreaga cantitate de aer în flacon (vezi Figura 10).

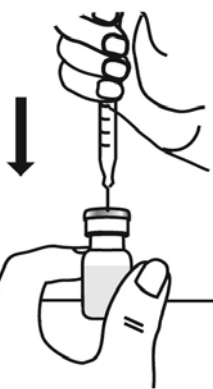


Figura 10

5. Ținând flaconul cu o mână și seringă cu mâna cealaltă, răsturnați cu grijă flaconul astfel încât acul să fie îndreptat vertical în sus. Mențineți flaconul la nivelul ochilor.
6. Mențineți vârful acului în lichid și retrageți pistonul seringii până la semnul care indică volumul de medicament pe care vi l-a prescris medicul dumneavoastră (vezi Figura 11).

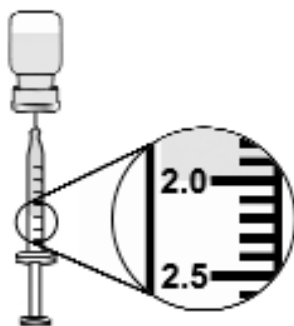


Figura 11

8. Loviți încet seringa pentru ca bulele de aer să urce către partea de sus a seringii. Apoi încet și ușor împingeți în piston pentru ca tot aerul să fie împins prin ac.
9. Verificați dacă aveți în seringă cantitatea prescrisă de medicul dumneavoastră.
10. Eliminați flaconul punându-l în containerul impenetrabil, chiar dacă există o cantitate de medicament rămasă în flacon. Orice flacon de Riloncept Regeneron trebuie utilizat numai o singură dată.
11. Țineți seringă cu acul atașat în mână, gata de injectare. Nu atingeți acul cu mâna și nu permiteți ca acesta să atingă vreo suprafață. Efectuați injecția după cum este descris la Pasul 6 de mai jos.

PASUL 6: Administrarea injecției

1. Riloncept Regeneron este injectat direct în țesuturile care se află chiar sub straturile pielii. Această injecție nu trebuie să ajungă în mușchi, vene sau artere.

Unde se face injecția,

Injecția de fiecare dată în locuri diferite, pentru a proteja sănătatea pielii dumneavoastră.

Schimbarea locurilor de injectare ajută la prevenirea iritațiilor și permite o mai bună absorbție a medicamentului. Pentru orice nelămuriri privind rotirea locurilor de injectare, întrebați medicul dumneavoastră.

- Nu faceți injecția într-o zonă în care pielea este sensibilă, înroșită sau întărită. Dacă o zonă este sensibilă sau pare întărită, alegeți un alt loc pentru injectare până când sensibilitatea sau indurarea zonei dispar.
- Spuneți medicului dumneavoastră despre reacțiile pe piele pe care le aveți, incluzând înroșirea, tumefierea sau întărirea pielii.
- Zonele unde puteți injecta Riloncept Regeneron includ zonele laterale ale abdomenului și coapsele. Dacă altcineva vă face injecția, se pot utiliza ca zone de injectare și părțile superioare ale brațelor (vezi Figura 12):

(Nu faceți injecția în zona de 5 centimetri împrejurul buricului).



Figura 12

2. Alegeți zona pentru injectare. Curățați zona printr-o mișcare circulară, folosind un nou tampon umezit cu alcool. Începeți din centrul zonei și mergeți către periferie. Lăsați alcoolul să se usuce complet. Nu atingeți zona înainte de injectare.
3. Țineți seringă cu o mână, așa cum ați ține un creion.
4. Cu cealaltă mână strângeți cu grijă un pli de piele în jurul zonei curățate pentru injectare.
5. Cu o mișcare rapidă și fermă, introduceți acul în piele direct (sub un unghi de 90°) (vezi Figura 13a). Nu împingeți pistonul în timp ce introduceți acul în piele. În cazul copiilor mici și persoanelor la care stratul de grăsime de sub piele este foarte subțire, este posibil să fie necesar să țineți seringă și acul sub un unghi de 45° (vezi Figura 13b).

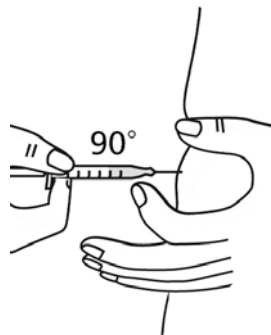


Figura 13a (Adulți)

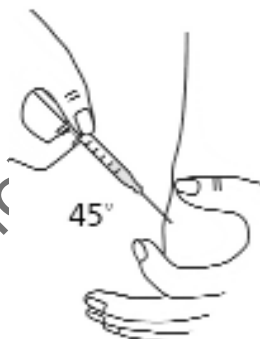


Figura 13b (Copii mici, pacienți slabi)

6. După ce acul a fost introdus complet în piele, dați drumul pliului de piele ținut cu degetele.
7. Cu mâna liberă țineți seringă aproape de baza sa. Trageți pistonul ușor înapoi. Dacă vine sânge în seringă, aceasta înseamnă că acul a pătruns într-un vas de sânge. Scoateți acul, după care eliminați acul și seringă. Începeți procedura din nou, de la PASUL 1, „Pregătirea pentru injecție”, utilizând materiale noi.
8. Dacă nu apare sânge, injectați încet și cu viteză constantă întreaga cantitate de medicament din seringă, împingând pistonul până la capăt. Injectarea întregii doze poate dura până la 30 de secunde.
9. Scoateți acul din piele și țineți o bucată de tifon steril pe locul unde a fost făcută injecția, timp de câteva secunde.

10. Nu reatașați capacul pe ac. Eliminați flacoanele, seringile și acele utilizate punându-le în containerul impenetrabil. Nu reciclați containerul. Nu aruncați flacoanele, acele sau seringile la gunoiul menajer.
11. Nu lăsați containerul impenetrabil la îndemâna copiilor. Când containerul este pe două treimi plin, eliminați-l conform instrucțiunilor medicului dumneavoastră sau farmacistului.
12. Tampoanele cu alcool utilizate pot fi aruncate la gunoiul menajer.

Produsul medicinal nu mai este autorizat

--

Următoarele informații sunt destinate numai medicilor și personalului medical și este furnizat ca broșură detașabilă:

Indicație

Rilonacept Regeneron este indicat pentru tratamentul sindroamelor periodice asociate criopirinei (CAPS) cu simptomatologie severă, incluzând sindromul familial autoimun inflamator la rece (FCAS) și sindromul Muckle-Wells (MWS), la adulți și adolescenți cu vârsta peste de 12 ani.

Doze

Adulți

Tratamentul pentru adulți trebuie inițiat cu o doză de încărcare de 320 mg. Tratamentul va fi continuat cu administrarea unei injecții săptămânale de 160 mg. Rilonacept Regeneron nu trebuie administrat mai frecvent de o dată pe săptămână.

Adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani)

Tratamentul trebuie inițiat cu o doză de încărcare de 4,4 mg/kg, fără a se depăși doza maximă de 320 mg. Tratamentul va fi continuat cu administrarea unei injecții săptămânale de 2,2 mg/kg, fără a se depăși doza maximă de 160 mg (vezi tabelul 1). La copii, doza trebuie ajustată pe măsură ce copilul crește. Pacientul sau aparținătorul trebuie sfătuit să discute cu medicul curant înainte de a ajusta doza. Experiența utilizării la copii este limitată. În cadrul programului clinic pentru CAPS, 8 adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani au fost tratați timp de cel mult 18 luni.

Copii (cu vârsta sub)

Nu sunt disponibile date privind utilizarea Rilonacept Regeneron la copii cu CAPS sub vârsta de 12 ani, prin urmare nu se recomandă utilizarea la pacienții din această grupă de vârstă.

Vârstnici (cu vârsta de 65 de ani și peste)

Din datele disponibile rezultă că nu este necesară modificarea dozei odată cu înaintarea în vârstă. Cu toate acestea, experiența clinică la pacienți cu vârsta peste 65 de ani este limitată; prin urmare, se recomandă prudență.

Insuficiența renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă, sau la cei cu insuficiență renală în stadiu terminal. Cu toate acestea, experiența clinică la acești pacienți este limitată.

Insuficiența hepatică

Utilizarea Rilonacept Regeneron la pacienții cu insuficiență hepatică nu a fost studiată.

Mod de administrare

Rilonacept Regeneron este destinat numai pentru administrare subcutanată. Medicamentul nu este destinat utilizării intravenoase sau intramusculare.

La adult, doza de atac trebuie administrată sub forma a două injecții subcutanate a câte 2 ml (în total, 320 mg de rilonacept), făcute în aceeași zi în două locuri diferite. Dozele ulterioare sunt administrate sub forma unei injecții subcutanate de 2 ml (160 mg de rilonacept), o dată pe săptămână.

La adolescenți, administrarea dozei se face sub formă de una sau două (în cazul dozei de atac) injecții subcutanate, volumul maxim pentru o injecție fiind de 2 ml.

Pentru ușurința dozării, volumul de dozare corespunzător pentru injecțiile săptămânale la copii și adolescenți este prezentat în tabelul 1 de mai jos.

Tabelul 1: Volumul de dozaj pentru Rilonacept Regeneron (după reconstituire) în funcție de greutatea

corporală, la adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani

Intervalul de greutate corporală (kg)	Volumul de dozaj (ml)
între 23,6 și 27,2	0,7
între 27,3 și 30,8	0,8
între 30,9 și 34,4	0,9
între 34,5 și 38,1	1
între 38,2 și 41,7	1,1
între 41,8 și 45,4	1,2
între 45,5 și 49,0	1,3
între 49,1 și 52,6	1,4
între 52,7 și 56,3	1,5
între 56,4 și 59,9	1,6
între 60,0 și 63,5	1,7
între 63,6 și 67,2	1,8
între 67,3 și 70,8	1,9
70,9 sau mai mare	2

Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider. A nu se congela.

A se ține flacoanele în cutie, pentru a fi protejate de lumină.

După reconstituire, medicamentul poate fi păstrat la temperatura camerei dacă este necesar, dar trebuie utilizat în termen de trei ore de la reconstituire pentru că nu conține conservanți.

Instrucțiuni privind reconstituirea și modul de administrare

Instrucțiuni pentru reconstituire

Utilizând o tehnică aseptică, pulberea de Rilonacept Regeneron trebuie reconstituită cu 2,3 ml de solvent (apă pentru preparate injectabile) înainte de administrare.

Cantitatea de 2,3 ml de solvent trebuie retrasă din flaconul cu solvent prin atașarea directă a acestuia la o seringă de 3 ml, apoi injectată în flaconul de pulbere, pentru reconstituire, utilizând acul cu mărimea 27 G, 13 mm (pentru a obține un volum reconstituit final de 2,75 ml). Acul și seringă utilizate pentru reconstituirea cu solvent trebuie apoi eliminate, neputând fi utilizate pentru injecții subcutanate. După adăugarea solventului, conținutul flaconului trebuie reconstituit prin agitarea flaconului timp de aproximativ un minut, lăsându-l apoi în repaus timp de un minut. Soluția de 80 mg/ml rezultată este suficientă pentru a permite retragerea unui volum de până la 2 ml în vederea administrării subcutanate.

Soluția reconstituită este vâscoasă, limpede și incoloră până la galben pal. Înainte de injectare, soluția reconstituită trebuie inspectată cu atenție pentru a detecta orice modificări de culoare sau conținut de particule. Dacă se constată o modificare de culoare sau un conținut de particule al soluției, medicamentul nu trebuie utilizat.

Instrucțiuni de administrare

Utilizând o tehnică aseptică, volumul de dozare recomandat de cel mult 2 ml (160 mg) trebuie retras utilizând un ac de injecție nou, de mărimea 27 G, 13 mm, atașat la o seringă nouă de 3 ml pentru injecții subcutanate.

Locurile de injectare subcutanată, cum sunt abdomenul, coapsele sau partea superioară a brațului, trebuie folosite prin rotație. Injecțiile nu trebuie administrate în nici un caz în zone care prezintă echimoze, eritem, sensibilitate sau indurație.

Prima administrare de Rilonacept Regeneron de către pacient sau aparținător trebuie să se facă sub îndrumarea personalului medical instruit. Pentru administrările ulterioare făcute de pacient, trebuie date instrucțiuni adecvate privind tehnica de injectare corectă și trebuie verificată capacitatea de a aplica această tehnică.

Eliminarea

Fiecare flacon trebuie utilizat numai pentru o singură doză. După retragerea soluției, flaconul trebuie eliminat.

Pacienții sau aparținătorii acestora trebuie instruiți cu privire la procedura adecvată de eliminare a flacoanelor, acelor și seringilor.

Produsul medicinal nu mai este autorizat