

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Rilonacept Regeneron 80 mg/ml prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka s práškom obsahuje 220 mg rilonaceptu. Po rekonštitúcii každý mililiter roztoku obsahuje 80 mg rilonaceptu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok.

Prášok je biely až sivobiely.

Rozpúšťadlo je číry, bezfarebný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Rilonacept Regeneron je indikovaný na liečbu periodických syndrómov spojených s kryopirínom (CAPS) so závažnými symptómami, vrátane familiárneho chladového autozápalového syndrómu (FCAS) a Muckleovho-Wellsovho syndrómu (MWS), u dospelých a detí vo veku 12 rokov a starších.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu má začať a kontrolovať odborník so skúsenosťami v diagnostike a liečbe CAPS.

Po náležitom vyškolení v správnej injekčnej technike si môžu pacienti, ak to ich lekár považuje za vhodné, sami aplikovať Rilonacept Regeneron, s lekárskou kontrolou podľa potreby.

Dávkovanie

Dospelí

Liečba u dospelých sa má začať nárazovou dávkou 320 mg. Dávkovanie má pokračovať injekciou v dávke 160 mg jedenkrát týždenne. Rilonacept Regeneron sa nemá podávať častejšie ako jedenkrát týždenne.

Pediatrická populácia (vo veku 12 až 17 rokov)

Liečba sa má začať nárazovou dávkou 4,4 mg/kg až do maximálnej dávky 320 mg. Dávkovanie má pokračovať injekciou v dávke 2,2 mg/kg jedenkrát týždenne až do maximálnej dávky 160 mg (pozri tabuľku 1). Dávkovanie u detí sa musí upravovať, pretože deti rastú. Pacient alebo jeho opatrovateľ má byť poučený, aby sa pred úpravou dávky porozprával s ošetrovateľom. Skúsenosti s použitím u detí sú obmedzené. V klinickom programe s CAPS bolo 8 mladistvých vo veku 12-17 rokov liečených po dobu až 18 mesiacov.

Pediatrická populácia (vo veku do 12 rokov)

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o používaní lieku Rilonacept Regeneron u detí s CAPS mladších ako 12 rokov, preto sa neodporúča pre túto pediatrickú vekovú skupinu.

Starší pacienti (vo veku 65 alebo starší)

Dostupné údaje naznačujú, že úprava dávky sa nevyžaduje v pokročilom veku. Avšak klinické skúsenosti u pacientov vo veku nad 65 rokov sú obmedzené, preto sa odporúča opatrnosť (pozri časť 5.1).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou, stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek alebo s konečným štádiom zlyhania obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky. Avšak klinické skúsenosti u týchto pacientov sú obmedzené.

Porucha funkcie pečene

Rilonacept Regeneron sa neskúmal u pacientov s poruchou funkcie pečene.

Spôsob podávania

Rilonacept Regeneron je určený len na subkutánne použitie. Nie je určený na intravenózne ani intramuskulárne použitie.

Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

Nárazová dávka pre dospelých sa má podávať vo forme dvoch 2 ml subkutánných injekcií (celkovo 320 mg rilonaceptu) podávaných v ten istý deň na rôzne miesta. Následné dávky sa podávajú vo forme 2 ml (160 mg rilonaceptu) subkutánnej injekcie jedenkrát týždenne.

Pre pediatrických pacientov sa má dávka podať vo forme jednej alebo dvoch (v prípade nárazovej dávky) subkutánných injekcií s maximálnym objemom jednej injekcie 2 ml.

Na uľahčenie je zodpovedajúci objem dávky pre injekciu jedenkrát týždenne pre pediatrických pacientov uvedený nižšie v tabuľke 1.

Tabuľka 1: Objem dávky lieku Rilonacept Regeneron (po rekonštitúcii) podľa telesnej hmotnosti pre pediatrických pacientov vo veku 12-17 rokov

Rozmedzie hmotnosti (kg)	Objem dávky (ml)
23,6 až 27,2	0,7
27,3 až 30,8	0,8
30,9 až 34,4	0,9
34,5 až 38,1	1
38,2 až 41,7	1,1
41,8 až 45,4	1,2
45,5 až 49,0	1,3
49,1 až 52,6	1,4
52,7 až 56,3	1,5
56,4 až 59,9	1,6
60,0 až 63,5	1,7
63,6 až 67,2	1,8
67,3 až 70,8	1,9
70,9 alebo viac	2

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na rilonacept alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok.

Aktívne, závažné infekcie (pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Závažné infekcie

Blokáda interleukínu-1 (IL-1) môže zasahovať do imunitnej odpovede na infekcie. Menej často boli u pacientov, ktorí dostávali Rilonacept Regeneron, hlásené závažné, život ohrozujúce infekcie.

V nezaslepenom rozšírení štúdie sa u jedného pacienta vyvinula bakteriálna meningitída a zomrel. Rilonacept Regeneron sa má vysadiť, ak sa u pacienta vyvinie závažná infekcia. Liečba sa nemá začať u pacientov s aktívnou alebo chronickou infekciou (pozri časť 4.3) a pri podávaní lieku Rilonacept Regeneron pacientom s anamnézou opakujúcich sa infekcií alebo s prebiehajúcimi ochoreniami, ktoré môžu vyvolať náchylnosť pacientov na infekcie, majú lekári postupovať opatrne.

Pretože Rilonacept Regeneron zmiernuje zápalovú odpoveď, je potrebná opatrnosť pri vylučovaní prebiehajúcej infekcie u pacientov, ktorí sa necítia dobre.

Inhibítory tumor nekrotizujúceho faktora (TNF) sa spájali so zvýšeným rizikom reaktívácie latentnej tuberkulózy (TBC). Nie je známe, či používanie inhibítorov IL-1, ako je rilonacept, zvyšuje riziko reaktívácie TBC alebo oportúnnych infekcií. Pred začiatkom liečby liekom Rilonacept Regeneron sa má u všetkých pacientov vyšetriť prítomnosť obidvoch, aktívnej i neaktívnej (latentnej) tuberkulózy.

Neodporúčané kombinácie

Kombinácia lieku Rilonacept Regeneron s inhibítormi TNF sa nehodnotila v klinických štúdiách. Zvýšený výskyt závažných infekcií sa spájal s podávaním iného inhibítora IL-1, v kombinácii s inhibítorom TNF.

Rilonacept Regeneron sa nemá používať s inhibítormi TNF z dôvodu zvýšeného rizika závažných infekcií (pozri časť 4.5).

Súbežné používanie lieku Rilonacept Regeneron s inými inhibítormi IL-1 sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Hypersenzitivita

Hoci sa hypersenzitívne reakcie v súvislosti s liečbou liekom Rilonacept Regeneron nepozorovali v počiatočnom klinickom programe, ak sa vyskytne hypersenzitívna reakcia, podávanie sa musí ihneď natrvalo prerušiť a začať vhodná liečba.

Riziko závažných hypersenzitívnych reakcií, ktoré nie sú nezvyčajné v prípade injikovateľných proteínov, nemožno vylúčiť (pozri časť 4.3).

Imunogenicitá

Protilátky namierené proti receptorovým doménam rilonaceptu sa zistili ELISA testom u 35% pacientov (19 z 55) liečených minimálne 6 týždňov v klinickej štúdii. Žiadny vzájomný vzťah aktivity protilátok s klinickou účinnosťou alebo bezpečnosťou sa nezistil.

Neutropénia

Neutropénia (absolútny počet neutrofilov [ANC] $< 1,5 \times 10^9/l$) sa pozorovala často pri iných liekoch, ktoré inhibujú IL-1, používaných u populácie pacientov (s reumatoidnou artritídou) inej ako s CAPS. Neutropénia sa pozorovala často u pacientov s reumatoidnou artritídou (neschválené použitie), ktorým sa podával Rilonacept Regeneron subkutánne v klinických štúdiách. Žiadny z týchto pacientov nemal závažné infekcie v súvislosti s neutropéniou. Hoci sa neutropénia pozorovala menej často u pacientov s CAPS, skúmané počty sú malé. Liečba liekom Rilonacept Regeneron sa nemá začať u pacientov s neutropéniou. Odporúča sa skontrolovať počet neutrofilov pred začiatkom liečby, po 1 až 2 mesiacoch a potom pravidelne počas liečby Rilonacept liekom Regeneron. Ak sa u pacienta vyskytne neutropénia, ANC sa má starostlivo sledovať a má sa zvažiť prerušenie liečby.

Malignity

Vplyv liečby liekom Rilonacept Regeneron na rozvoj malignít nie je známy. Liečba imunosupresívami, vrátane lieku Rilonacept Regeneron, však môže mať za následok zvýšenie rizika malignít.

Vakcíny

Živé vakcíny sa nemajú podávať súbežne s liekom Rilonacept Regeneron (pozri časť 4.5). Pred začiatkom liečby liekom Rilonacept Regeneron majú dospelí a pediatrickí pacienti dostať všetky odporúčané vakcinácie, ak je to vhodné, vrátane pneumokokovej vakcíny a inaktivovanej chrípkovej vakcíny.

Zmeny lipidového profilu

U pacientov sa majú sledovať zmeny ich lipidových profilov a ak je to potrebné, poskytnúť lekárske ošetrovanie (pozri časť 4.8).

Mutácia génu NLRP3

Všetky prípady v klinických štúdiách mali potvrdenú mutáciu génu NLRP3. Účinnosť sa nehodnotila u pacientov bez potvrdenej mutácie génu NLRP3.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

Súbežné podávanie lieku Rilonacept Regeneron s iným inhibítorom TNF sa neodporúča (pozri časť 4.4), pretože zvýšený výskyt závažných infekcií sa spájal s podávaním iného blokátora IL-1 v kombinácii s inhibítormi TNF.

Súbežné podávanie lieku Rilonacept Regeneron s inými inhibítormi IL-1 sa neskúmalo a preto sa neodporúča.

Tvorba enzýmov CYP450 je potlačená zvýšenými hladinami cytokínov počas chronického zápalu. Preto sa predpokladá, že pri molekule, ktorá viaže IL-1, ako je rilonacept, by mohla byť tvorba enzýmov CYP450 normalizovaná. Tento fakt je klinicky významný pre substráty CYP450 s úzkym terapeutickým indexom, kde sa dávka upravuje individuálne (napr. warfarín). Po začatí liečby liekom Rilonacept Regeneron sa má účinok alebo plazmatické hladiny terapeuticky sledovať u pacientov liečených týmito typmi liekov a možno bude potrebné upraviť individuálnu dávku lieku.

O účinkoch vakcinácie živou vakcínou alebo sekundárneho prenosu infekcie živými vakcínami u pacientov, ktorí dostávajú Rilonacept Regeneron, nie sú dostupné žiadne údaje. Preto sa živé vakcíny nemajú podávať súbežne s liekom Rilonacept Regeneron, pokiaľ prínosy jednoznačne neprevýšia riziká. Ak je po začatí liečby liekom Rilonacept Regeneron indikovaná vakcinácia živými vakcínami, odporúča sa počkať minimálne 6 týždňov po poslednej injekcii lieku Rilonacept Regeneron a pred ďalšou injekciou (pozri časť 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití rilonaceptu u gravidných žien. Štúdie reprodukčnej toxicity boli vykonané na zvieratách a nepreukázali žiadny vplyv na fertilitu ani fetálnu morfológiu; avšak štúdia na gravidných opiciach preukázala znížené hladiny estrogénu (pozri časť 5.3). Nie je známe riziko pre plod/matku. Ženy majú používať účinné spôsoby antikoncepcie počas liečby liekom Rilonacept Regeneron a ešte 6 týždňov po poslednej dávke. Ženy, ktoré sú gravidné alebo chcú otehotnieť, majú byť preto liečené len po dôkladnom zhodnotení prínosu a rizika.

Laktácia

Nie je známe, či sa rilonacept vylučuje do materského mlieka u ľudí alebo zvierat. Pri rozhodovaní, či pokračovať/prerušiť dojčenie alebo pokračovať/prerušiť liečbu liekom Rilonacept Regeneron, sa má vziať do úvahy prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby liekom Rilonacept Regeneron pre ženu.

4.7 Ovplynvenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Niektoré symptómy súvisiace s CAPS môžu negatívne ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pred vedením vozidla a obsluhou strojov majú pacienti, u ktorých sa vyskytne vertigo počas liečby liekom Rilonacept Regeneron, počkať, kým vertigo úplne neustúpi.

4.8 Nežiaduce účinky

Väčšina nežiaducich udalostí súvisiacich s liečbou v klinických štúdiách bolo klasifikovaných ako reakcie v mieste vpichu, ktoré sa vyskytovali u približne 50% pacientov v štúdií fázy 3. Hlásené reakcie v mieste vpichu boli zvyčajne mierne až stredne závažné. Ani jeden pacient neodstúpil zo štúdie z dôvodu reakcií v mieste vpichu.

Nežiaduce liekové reakcie v súvislosti s liekom Rilonacept Regeneron hlásené počas programu fázy 2/3 celkovo u 109 pacientov, pričom niektorí pacienti boli liečení dlhšie ako 2 roky, sú vymenované nižšie s použitím nasledujúcich kategórií frekvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$).

Vzhľadom na malú populáciu pacientov sú nežiaduce liekové reakcie hlásené u 2 alebo viacerých pacientov klasifikované ako „časté“.

Tabuľka 2: Nežiaduce reakcie pri lieku Rilonacept Regeneron u pacientov s CAPS

MedDRA Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia	Frekvencia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Reakcie v mieste vpichu, vrátane erytému, podliatin, pruritu, opuchu, zápalu, bolesti, dermatitídy, edému, žihľavkových vezikúl	veľmi časté
	Vyčerpanosť	časté
Infekcie a nákazy	Infekcia horných dýchacích ciest; sinusitída	veľmi časté
	Bronchitída; gastroenteritída; vírusové infekcie; infekcie kože, očí a uší; pneumónia	časté
	Bakteriálna meningitída	menej časté
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zvýšený počet eozinofilov	časté
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy	veľmi časté
	Závrat	časté
Poruchy ciev	Hypertenzia, sčervenanie	časté
Poruchy ucha a labyrintu	Vertigo	časté
Poruchy oka	Iritída	menej časté
Psychické poruchy	Úzkosť, insomnia	časté
Poruchy imunitného systému	Hypersenzitivita	časté

Infekcie a nákazy

V priebehu časti A kľúčovej štúdie (pozri časť 5.1) bol počet pacientov, ktorí hlásili infekcie a ktoré skúšajúci považoval za súvisiace s liečbou, vyšší pri lieku Rilonacept Regeneron (9%) ako pri placebe (0%). V časti B, v randomizovanom vysadzovaní, bol výskyt infekcií podobný u pacientov s liekom Rilonacept Regeneron (0%) aj u pacientov s placebom (4%). Časť A štúdie sa začala v zimných mesiacoch, zatiaľ čo časť B prebiehala predovšetkým v letných mesiacoch.

V placebom kontrolovaných štúdiách s rôznymi populáciami pacientov, ktoré zahŕňali 336 pacientov liečených rilonaceptom a 165 pacientov liečených placebom bol výskyt infekcií 6,8% pre rilonacept (0,44 na pacientorok expozície) a 3% pre placebo (0,19 na pacientorok expozície).

Závažné infekcie

Jeden pacient v nezaslepenej štúdii s CAPS zomrel po rozvoji sínusitídy a bakteriálnej (*Streptococcus pneumoniae*) meningitídy.

V štúdii u pacientov so Stillovou chorobou dospelých sa u jedného pacienta vyvinula infekcia v lakti zapríčinená *Mycobacterium intracellulare* po intraartikulárnej glukokortikoidovej injekcii a následnej lokálnej expozícii pravdepodobnému zdroju mykobaktérií. V štúdii u pacientov s reumatickou polymyalgiou sa u jedného pacienta objavila bronchitída a sínusitída, ktorá mala za následok hospitalizáciu.

Poruchy krvi a lymfatického systému

Počas počiatočnej placebom kontrolovanej časti kľúčovej štúdie sa priemerné hodnoty hemoglobínu zvýšili a priemerné hodnoty neutrofilov a krvných doštičiek znížili u pacientov liečených liekom Rilonacept Regeneron. Tieto zmeny sa nepovažovali za klinicky významné a ich možnou príčinou bolo zníženie chronického zápalu prítomného pri CAPS a s tým spojené zníženie akútnej fázy odpovede.

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

U pacientov s CAPS bola reakcia v mieste vpichu najčastejšie a trvale hlásená nežiaduca príhoda súvisiaca s liečbou. Medzi reakcie v mieste vpichu patrili erytém, opuch, pruritus a podliatina. Väčšina reakcií v mieste vpichu pretrvávala po dobu jedného až dvoch dní. V štúdiách s pacientmi s CAPS sa žiadne reakcie v mieste vpichu nehodnotili ako závažné a žiadny pacient neprerušil účasť v štúdii z dôvodu reakcie v mieste vpichu.

Imunogenicitá

Protilátky namierené proti receptorovým doménam rilonaceptu sa detegovali ELISA testom u pacientov s CAPS po liečbe liekom Rilonacept Regeneron v klinických štúdiách. Devätnásť z 55 pacientov (35%), ktorí dostávali Rilonacept Regeneron po dobu minimálne 6 týždňov, malo minimálne v jednom prípade pozitívny výsledok pri testovaní viažucich protilátok, ktoré vznikajú pri liečbe. Z 19 pacientov bolo 7 testovaných pozitívne v poslednom testovaní (18. týždeň alebo 24. týždeň v nezaslepenom rozšírení štúdie) a 5 pacientov testovaných pozitívne na neutralizujúce protilátky v minimálne jednom prípade. Medzi aktivitou protilátky a klinickou účinnosťou alebo bezpečnosťou neexistoval žiadny vzťah.

Údaje vyjadrujú percento pacientov, ktorých výsledky testov boli pozitívne na protilátky voči rilonaceptu v špecifických testoch a boli veľmi závislé od citlivosti a špecifickosti testov. Pozorovaný výskyt pozitívnych protilátok v teste môže byť ovplyvnený niekoľkými faktormi, vrátane citlivosti a špecifickosti testu, zaobchádzania so vzorkou, súbežnými liekmi a prebiehajúcim ochorením. Z týchto dôvodov môže byť porovnanie výskytu protilátok voči rilonaceptu s výskytom protilátok voči iným liekom zavádzajúce.

Zmeny lipidových parametrov

U pacientov s chronickým zápalom sa môžu znížiť hladiny cholesterolu a lipidov. U pacientov s CAPS liečených liekom Rilonacept Regeneron sa zistili priemerné zvýšenia z východiskovej hodnoty pre celkový cholesterol o 19 mg/dl, pre HDL cholesterol o 2 mg/dl, pre LDL cholesterol o 10 mg/dl a pre triglyceridy o 57 mg/dl po 6 týždňoch nezaslepenej liečby. Lekári majú sledovať lipidové profily svojich pacientov (napríklad po 2-3 mesiacoch) a podľa potreby zvážiť liečbu znižujúcu hladinu lipidov na základe kardiovaskulárnych rizikových faktorov a v súčasnosti platných smerníc.

4.9 Predávkovanie

Nebol hlásený žiaden prípad predávkovania. Maximálne množstvo lieku, ktoré môže byť bezpečne podané, sa nestanovilo.

Intravenózne podanie lieku Rilonacept Regeneron v dávkach až do 2 000 mg mesačne u inej populácie pacientov po dobu až šiestich mesiacov bolo celkovo dobre tolerované. U jedného pacienta v štúdiu osteoartritídy sa vyvinula prechodná neutropénia (absolútny počet neutrofilov $< 1 \times 10^9/l$) po podaní veľmi veľkej dávky (2 000 mg). Maximálne týždenné dávky až do 320 mg sa podávali subkutánne počas približne 2 rokov alebo dlhšie u malého počtu pacientov s CAPS a počas 6 mesiacov u pacientov s RA v klinických štúdiách bez dôkazu toxicít, ktoré obmedzujú dávku.

V prípade predávkovania sa odporúča, aby boli u pacienta sledované akékoľvek známky alebo symptómy nežiaducich reakcií a aby sa okamžite začala primeraná symptomatická liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Inhibítory interleukínu, ATC kód: L04AC04

Tento liek bol registrovaný za takzvaných „mimoriadnych okolností“. To znamená, že v dôsledku zriedkavosti ochorenia nebolo možné získať kompletne informácie o tomto lieku. Európska lieková agentúra (EMA) bude každý rok posudzovať nové informácie o lieku, ktoré budú dostupné a tento súhrn charakteristických vlastností bude podľa potreby aktualizovaný.

Mechanizmus účinku

Rilonacept je dimérický fúzny proteín, ktorý sa skladá z domén, ktoré viažu ligandy, extracelulárnych častí ľudského receptora pre interleukín-1 typu I (IL-1RI) a receptora IL-1 prídavného proteínu (IL-1RAcP) pripojeného priamo na Fc časť ľudského IgG1. Rilonacept sa viaže na cytokín IL-1 a viaže sa na obidva IL-1 β a IL-1 α , ktoré sú hlavnými prozápalovými cytokínmi spôsobujúcimi mnoho zápalových ochorení a blokuje ich aktivitu. Rilonacept sa tiež viaže na receptor antagonistu endogénneho IL-1 (IL-1ra), ale s nižšou afinitou ako pri IL-1 β alebo IL-1 α .

Farmakodynamické účinky

V klinických štúdiách sa u pacientov s CAPS s nekontrolovanou nadprodukciou IL-1 β preukázala rýchla odpoveď na liečbu rilonaceptom, t.j. laboratórne parametre ako je C-reaktívny proteín (CRP) a hladiny sérového amyloidu A (SAA), leukocytóza a vysoký počet krvných doštičiek sa vrátili na normálnu hodnotu.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Bezpečnosť a účinnosť rilonaceptu pri liečbe CAPS, vrátane pacientov s FCAS, tiež známym ako syndróm familiárnej chladovej žihľavky (FCUS) a s MWS, sa preukázala v randomizovanej, dvojito-zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii s dvomi časťami (A a B) uskutočnenými postupne s tými istými pacientmi. Časť štúdie zameraná na účinnosť zahŕňala 47 pacientov, z čoho 44 pacientov malo diagnostikovaný FCAS a 3 mali diagnostikovaný MWS. Ďalších dvanásť pacientov vstúpilo do štúdie počas nezaslepeného rozšírenia, v ktorom sa zhromažďovali údaje o účinnosti, 8 dospelých s diagnózou FCAS a 4 mladiství (vo veku 13-16 rokov), 3 s FCAS a 1 s prekrývaním FCAS/MWS. Ďalší štyria mladiství (vo veku 12-17 rokov), všetci s diagnózou FCAS, boli následne zaradení do nezaslepeného rozšírenia, kde sa nezahromažďovali hodnotenia účinnosti. Účinnosť sa nehodnotila u pacientov bez potvrdennej génovej mutácie NLRP3/CIAS1.

Časť A tvorilo 6-týždňové, randomizované, dvojito-zaslepené, placebom kontrolované obdobie na zhodnotenie rilonaceptu v dávke 160 mg týždenne po počiatkovej nárazovej dávke 320 mg. Okamžite po skončení časti A pacienti vstúpili do časti B, ktorá pozostávala z 9-týždňového, pre pacienta zaslepeného obdobia, počas ktorého všetci pacienti dostávali rilonacept v dávke 160 mg týždenne, po

ktorom nasledovalo 9-týždňové, dvojito-zaslepené, randomizované obdobie vysadenia lieku, v ktorom boli pacienti náhodne vybraní, aby ďalej dostávali rilonacept v dávke 160 mg týždenne alebo aby dostávali placebo. Pacienti potom dostali možnosť prihlásiť sa do 24-týždňovej, nezaslepenej fázy rozšírenia liečby, počas ktorej všetci pacienti boli liečení rilonaceptom v dávke 160 mg týždenne.

Použitím každodenného dotazníka pacienti hodnotili nasledujúcich päť znakov a symptómov CAPS: bolesť kĺbov, vyrážka, pociťovanie horúčky/zimnica, sčervenanie očí/bolesť a vyčerpanosť, každý v stupnici od 0 (žiadne, nezávažné) do 10 (veľmi závažné). Táto štúdia hodnotila priemerné skóre symptómov použitím zmeny od východiskovej hodnoty po hodnotu na konci liečby.

Zmeny v priemernom skóre pre randomizované obdobie s paralelnými skupinami (časť A) a pre randomizované obdobie vysadenia (časť B) štúdie sú uvedené v tabuľke 3. U pacientov liečených rilonaceptom sa zaznamenalo 84% zníženie priemerného skóre symptómov v časti A v porovnaní s 13% znížením u pacientov liečených placebom ($p < 0,0001$). V časti B sa priemerné skóre symptómov zvýšilo viac u pacientov, ktorí vysadili liečbu a prešli na placebo, v porovnaní s pacientmi, ktorí naďalej dostávali rilonacept.

Zlepšenie kľúčového skóre symptómov sa zaznamenalo v priebehu jedného dňa po začatí liečby rilonaceptom u väčšiny pacientov. U pacientov liečených rilonaceptom sa zaznamenalo významnejšie zlepšenie v každej z piatich zložiek kombinovaného koncového ukazovateľa ako u pacientov liečených placebom.

Priemerný počet dní symptomatického „vzplanutia“ (definovaného ako deň, v ktorom priemerné skóre symptómov hlásené v denníku pacienta bolo väčšie ako 3) v priebehu 21-dňového východiskového obdobia pred liečbou a v období hodnotenia koncového ukazovateľa, v časti A, sa znížil z východiskovej hodnoty 8,6 na 0,1 v koncovom ukazovateli pre skupinu s rilonaceptom, v porovnaní so zmenou z hodnoty 6,2 na 5,0 v placebovej skupine ($p < 0,0001$ oproti placebu).

Významne vyšší podiel pacientov v rilonaceptovej skupine v porovnaní s placebovou skupinou zaznamenal zlepšenie z východiskovej hodnoty kombinovaného skóre o minimálne 30% (96% oproti 29% pacientov), o minimálne 50% (87% oproti 8%) a o minimálne 75% (70% oproti 0%) ($p < 0,0001$).

V časti A a v časti B celkové hodnotenie aktivity ochorenia lekárom a pacientom a hodnotenie miery obmedzenia ich denných aktivít z dôvodu ochorenia prevedené pacientmi sa významne zlepšilo u pacientov liečených rilonaceptom v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo.

Priemerné hladiny C reaktívneho proteínu (CRP) boli významne nižšie oproti východiskovým hodnotám u pacientov liečených rilonaceptom, zatiaľ čo u pacientov liečených placebom sa nezistil žiadny rozdiel. Rilonacept tiež viedol k významnému zníženiu sérového amyloidu A (SAA) oproti východiskovým hodnotám v rámci normálneho rozsahu.

V priebehu nezaslepeného rozšírenia sa udržalo zníženie priemerného skóre symptómov, hladín sérového CRP a sérového SAA po dobu jedného roka.

Tabuľka 3: Priemerné skóre symptómov u dospelých (vo veku od 18 rokov)

Časť A	Placebo (n=24)	Rilonacept (n=23)	Časť B	Placebo (n=23)	Rilonacept (n=22)
Východiskové obdobie pred liečbou (-3. až 0. týždeň)	2,4	3,1	Východiskové obdobie aktívneho rilonaceptu (13. až 15. týždeň)	0,2	0,3
Obdobie koncového ukazovateľa (4. až 6. týždeň)	2,1	0,5	Obdobie koncového ukazovateľa (22. až 24. týždeň)	1,2	0,4
Priemerná zmena z východiskovej hodnoty po koncový ukazovateľ	-0,3	-2,6*	Priemerná zmena z východiskovej hodnoty po koncový ukazovateľ	0,9	0,1**
p-hodnota pre porovnanie zmeny od východiskovej hodnoty v rámci skupiny	NS	P < 0,0001	p-hodnota pre porovnanie zmeny od východiskovej hodnoty v rámci skupiny	P < 0,0001	NS

*p < 0,0001, porovnanie rilonaceptu s placebom

**p < 0,001, porovnanie rilonaceptu s placebom

NS = nevýznamné

Hodnotenie účinnosti čo sa týka vekovej skupiny a diagnózy sa získalo porovnaním KSS (= kľúčové skóre symptómov) na konci 24-týždňového nezaslepeného rozšírenia s východiskovým KSS použitím časového priemeru denného stredného skóre. Výsledky u dospelých, ktorí vstúpili do štúdie v časti A sú uvedené oddelene od výsledkov u dospelých, ktorí vstúpili priamo do nezaslepeného rozšírenia; výsledky získané u štyroch mladistvých, ktorí vstúpili priamo do nezaslepeného rozšírenia sú uvedené samostatne.

Tabuľka 4: Kľúčové skóre symptómov podľa veku a diagnózy po 24-týždňovom nezaslepenom rozšírení

Skupina	Veková skupina (rozmedzie)	Diagnóza	Východiskové stredné KSS	Stredné KSS po 24 týždňoch	Zníženie z východiskovej hodnoty
Dospelí, ktorí vstúpili do časti 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%
Dospelí, ktorí vstúpili do nezaslepeného rozšírenia	18 - <65 (18, 56)	FCAS n=8	2,3	0,2	93,0%
Mladiství, ktorí vstúpili do nezaslepeného rozšírenia	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 Farmakokinetické vlastnosti

Biodostupnosť rilonaceptu po subkutánnej injekcii sa odhaduje na približne 50%.

Priemerné minimálne hladiny rilonacepu boli približne 24 µg/ml v rovnovážnom stave po týždenných subkutánných dávkach 160 mg po dobu až 48 týždňov u pacientov s CAPS. Zdá sa, že rovnovážny stav sa dosahuje do 6 týždňov.

Tabuľka 5: Farmakokinetické vlastnosti rilonacepu v rovnovážnom stave¹.

Parameter	Hodnota ²
C _{max} (mg/l)	31,5
AUC (deň mg/l)	198
CL /F (l/deň)	0,808
Terminálny T _{1/2} (deň)	7,72

¹ na základe FK modelu populácie

² uvedené sú odvodené hodnoty

Špeciálne populácie

Nie sú k dispozícii žiadne farmakokinetické údaje o pacientoch s poruchou funkcie pečene. Rovnako ako pri iných veľkých proteínoch sa predpokladá, že rilonacep sa eliminuje proteolytickým katabolizmom a cieľovým sprostredkovaným klírensom. Preto sa nepredpokladá, že by porucha funkcie pečene ovplyvňovala farmakokinetiku rilonacepu klinicky významným spôsobom.

Výsledky štúdie po jednorazovej dávke u pacientov s konečným štádiom renálneho ochorenia (ESRD) naznačujú, že rýchlosť eliminácie rilonacepu sa neznížila. Renálna eliminácia rilonacepu sa preto považuje za menej významnú cestu klírensu. U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Neuskutočnila sa žiadna štúdia, ktorá by hodnotila vplyv veku, pohlavia alebo telesnej hmotnosti na expozíciu rilonacepu. Na základe obmedzených údajov získaných z klinickej štúdie boli minimálne koncentrácie v rovnovážnom stave podobné u mužov a žien. Nezďalo sa, že by vek (26-78 rokov) a telesná hmotnosť (50-120 kg) mali významný vplyv na minimálne koncentrácie rilonacepu. Vplyv rasy sa nemohol hodnotiť, pretože klinických štúdií s CAPS sa zúčastnili iba pacienti bielej pleti, čo vyjadruje epidemiológiu tohto ochorenia.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti a toxicity po opakovanom podávaní neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Štúdie u zvierat sa uskutočnili na zhodnotenie reprodukčnej toxicity. U myší nemal myší analóg rilonacepu žiadny vplyv na fertilitu. Štúdia embryofetálneho vývoja sa uskutočnili s rilonaceptom u opíc v dávkach až do približne 4-násobku dávky u ľudí. V liečených skupinách sa pozorovali zníženia hladín β-estradiolu, vplyv tohto zistenia nie je známy. V štúdii prenatálnej a postnatálnej reprodukčnej toxicity, v ktorej dostávali myši subkutánne myší analóg rilonacepu v dávkach 20, 100 alebo 200 mg/kg trikrát týždenne (najvyššia dávka je približne 6-krát vyššia ako udržiavacia dávka 160 mg na základe plochy povrchu tela), sa nezaznamenali žiadne účinky súvisiace s liečbou.

Štúdie genotoxicity alebo dlhodobé štúdie u zvierat na zhodnotenie mutagénneho alebo karcinogénneho potenciálu rilonacepu sa neuskutočnili.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Prášok

Glycín
Hydrochlorid arginínu
Histidín
Monohydrát hydrochloridu histidínu
Polyetylénglykol 3350
Sacharóza

Rozpúšťadlo

Voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Nevykonalí sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

Injekčná liekovka

2 roky.

Zriedený roztok

Z mikrobiologického hľadiska bezpečnosti sa liek má použiť čo najskôr, ale najneskôr v priebehu 3 hodín od rekonštitúcie, pretože neobsahuje konzervačnú látku. Ak sa nepoužije ihneď, za čas použiteľnosti a podmienky pred použitím je zodpovedný používateľ a nemali by byť dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2 až 8°C.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke. Neuchovávať v mrazničke.

Injekčné liekovky uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Injekčná liekovka s práškom

20 ml číra sklenená injekčná liekovka zo skla typu I s gumovým uzáverom a lakovaným hliníkovým vyklápacím (flip-off) tesnením, ktorá obsahuje 220 mg rilonaceptu.

Injekčná liekovka s rozpúšťadlom

LDPE injekčné liekovky obsahujúce 5 ml vody na injekcie

Každé balenie obsahuje:

4 injekčné liekovky s práškom na injekčný roztok

4 injekčné liekovky s rozpúšťadlom

8 jednorazových 3 ml injekčných striekačiek

8 jednorazových ihl 27 G, 13 mm

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Pokyny na rekonštitúciu

Prášok Rilonacept Regeneron sa má pred podaním rekonštituovať s 2,3 ml rozpúšťadla (voda na injekcie) za použitia aseptického postupu.

2,3 ml rozpúšťadla sa má natiahnuť z injekčnej liekovky s rozpúšťadlom pripojenej priamo na 3 ml injekčnú striekačku a potom vstreknúť do injekčnej liekovky s práškom použitím ihly 27 G, 13 mm (aby sa získal finálny objem rekonštitúcie 2,75 ml). Ihla a injekčná striekačka použitá na rekonštitúciu s rozpúšťadlom sa má následne zlikvidovať a nemá sa používať na subkutánne injekcie. Po pridaní rozpúšťadla sa obsah injekčnej liekovky má rekonštituovať pretrepávaním injekčnej liekovky približne po dobu jednej minúty a potom ju nechať postáť po dobu jednej minúty. Výsledný 80 mg/ml roztok je dostatočný na vytvorenie natiahnuteľného objemu až do 2 ml pre subkutánne podanie.

Rekonštituovaný roztok je viskózný, číry a bezfarebný až bledožltý. Pred injekčným podaním sa má rekonštituovaný roztok dôkladne skontrolovať, či nezmenil farbu alebo či neobsahuje častice. Ak zmenil farbu alebo sa v roztoku objavili častice, liek sa nesmie použiť.

Pokyny na podávanie

Odporúčaný objem dávky až do 2 ml (160 mg) roztoku sa má natiahnuť s novou injekčnou ihlou 27 G, 13 mm pripojenou na novú 3 ml injekčnú striekačku na subkutánnu injekciu za použitia aseptickéj techniky.

Miesta subkutánnej injekcie, ako sú brucho, stehno alebo nadlaktie, sa majú meniť rotačným spôsobom. Injekcie sa nikdy nemajú podávať na miesta, ktoré sú podliate, červené, citlivé alebo tvrdé.

Počiatočné dávkovanie lieku Rilonacept Regeneron, ktoré uskutoční pacient alebo opatrovateľ, sa má previesť pod vedením vyškoleného zdravotníckeho pracovníka. Pre následné svojpomocné podávanie treba poskytnúť pacientom primerané školenie náležitej injekčnej techniky a uistiť sa o schopnosti aplikovať túto techniku.

Likvidácia

Každá injekčná liekovka sa má použiť len na jednorazové podanie. Injekčná liekovka sa má zlikvidovať po natiahnutí roztoku.

Pacienti alebo ich opatrovatelia majú byť poučení o vhodnom spôsobe likvidácie injekčných liekoviek, ihlí a injekčných striekačiek.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Regeneron UK Limited
40 Bank Street
E14 5DS Londýn
Veľká Británia

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/09/582/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 23. október 2009
Dátum posledného predĺženia:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry <http://www.ema.europa.eu/>.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA (LIEČIV) A VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. OSOBITNÉ PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA (LIEČIV) A VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

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

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

• **Oficiálne uvoľnenie šarže**

V súlade s článkom 114 smernice 2001/83/EC vykoná oficiálne uvoľnenie šarže štátne laboratórium alebo laboratórium určené na tento účel.

C. OSOBITNÉ PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

Držiteľ rozhodnutia o registrácii (MAH) má zabezpečiť, aby pred uvedením lieku na trh bol všetkým lekárom, ktorí budú pravdepodobne predpisovať/používať Rilonacept Regeneron, poskytnutý balík informácií pre lekárov, ktorý obsahuje nasledovné:

- Súhrn charakteristických vlastností lieku
- Informáciu pre lekárov
- Kartičku s upozornením pre pacienta

Informácia pre lekárov má obsahovať nasledujúce kľúčové údaje:

- Riziko závažných infekcií, vrátane oportúnnych bakteriálnych, vírusových a mykotických infekcií u pacientov liečených liekom Rilonacept Regeneron;
- Riziko akútnych reakcií súvisiacich s injekciou;
- Nutnosť oboznámiť pacientov s vhodnou technikou svojpomocného podávania v prípade, že je pacient ochotný a schopný svojpomocnej aplikácie a návod pre zdravotníckych pracovníkov, ako hlásiť chyby pri podávaní;
- Identifikované alebo potenciálne riziko imunogenicity, ktoré by mohlo viesť k symptómom sprostredkovaným imunitou;
- Nutnosť pre zdravotníckych pracovníkov uskutočňovať ročné klinické zhodnotenie pacientov, čo sa týka potenciálne zvýšeného rizika rozvoja malignít;
- Nutnosť vyšetrenia počtu neutrofilov pred začiatkom liečby, po 1 až 2 mesiacoch liečby a potom pravidelne počas liečby liekom Rilonacept Regeneron, pretože liečba liekom Rilonacept Regeneron sa nemá začať u pacientov s neutropéniou;
- Nutnosť sledovať zmeny lipidových profilov pacientov;

- Neznáma bezpečnosť lieku Rilonacept Regeneron u gravidných a dojčiacich žien, a tak potreba lekárov informovať pacientky o riziku, ak otehotnejú alebo plánujú otehotnieť;
- Správna starostlivosť o pacienta, čo sa týka interakcie s vakcináciou;
- Možnosť zahrnúť pacientov do registra štúdie na uľahčenie zhromažďovania údajov o dlhodobej účinnosti a bezpečnosti;
- Úloha a používanie kartičky s upozornením pre pacienta.

Systém farmakobdelosti

Držiteľ rozhodnutia o registrácii musí zabezpečiť, aby bol systém farmakobdelosti, predloženej v rámci Modulu 1.8.1 vydanie povolenia na uvedenie lieku na trh dokumentácie, zavedený a funkčný pred uvedením lieku na trh a pokiaľ je liek na trhu.

Plán riadenia rizík

Držiteľ rozhodnutia o registrácii lieku má uskutočňovať aktivity v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v pláne dohľadu nad liekmi tak, ako boli dohodnuté v RMP predloženom v module 1.8.2. žiadosti o registráciu lieku a všetkých ďalších aktualizáciách RMP odsúhlasených Výborom pre lieky na humánne použitie (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP).

Podľa odporúčania CHMP pre systémy riadenia rizika humánných liekov sa má aktualizácia RMP podať v rovnakom čase ako nasledujúci periodický rozbor bezpečnosti lieku (PSUR - Periodic Safety Update Report).

Okrem toho sa má RMP podať:

- ak sa vyskytnú nové informácie, ktoré môžu ovplyvniť v súčasnosti platnú špecifikáciu bezpečnosti, plán pre farmakobdelosť alebo činnosť na minimalizáciu rizika
- v priebehu 60 dní od dosiahnutia dôležitého medzníka (farmakobdelosť alebo minimalizácia rizika)
- na požiadanie Európskej liekovej agentúry

PSUR

Cyklus PSUR pre liek sa má riadiť polročným cyklom, pokiaľ CHMP nerozhodne inak.

- **PODMIENKY A OBMEDZENIA S OHĽADOM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽITIE LIEKU**

Neaplikovateľné.

- **POVINNOSŤ PRIJAŤ POSTREGISTRAČNÉ OPATRENIA**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii prijme v stanovenom časovom rámci nasledujúce opatrenia:

Opis	Lehota
Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží aktualizovaný plán riadenia rizík (RMP), ktorý primerane opisuje dodatočnú činnosť v rámci farmakobdelosti pri realizácii štúdií vývojovej toxicity pre zárodok a plod u makaka jávskeho na účely ďalšieho výskumu možných poškodení plodu.	Do jedného mesiaca od oznámení rozhodnutia Komisie

- **OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCIÍ ZA VÝNIMOČNÝCH OKOLNOSTÍ**

Keďže ide o schválenie za výnimočných okolností a podľa článku 14 ods. 8 nariadenia (ES) č. 726/2004 má držiteľ rozhodnutia o registrácii lieku prijať v stanovenom časovom pláne nasledujúce opatrenia:

Popis	Dátum splatnosti
Vyžaduje sa, aby držiteľ rozhodnutia o registrácii poskytoval pravidelné údaje o bezpečnosti a účinnosti z Globálneho registra pre dospelých aj deti. Skutočnosť, že do klinických štúdií bol zahrnutý obmedzený počet pediatrických pacientov v kombinácii s chýbajúcimi údajmi o vplyve dlhodobej supresie IL-1β je problémom, pretože ide o zriedkavý výskyt ochorenia. Nepretržité zhromažďovanie údajov bude vychádzať z registra o bezpečnosti a účinnosti u detí; predovšetkým údajov o riziku infekcie a možnom poškodení imunitných reakcií, ako je odpoveď na vakcinácie a rast. Okrem toho musí držiteľ rozhodnutia o registrácii zhodnotiť všetky prípady, u ktorých došlo k strate účinnosti, aby sa zistilo, či k nej došlo z dôvodu zmien v FK/FD postupom času alebo z dôvodu rozvoja protilátok. Držiteľ rozhodnutia o registrácii poskytuje aktualizácie o dopĺňovaní pacientov a akýchkoľvek priebežných výsledkoch spolu so PSUR. Pacienti sa majú zahrnúť do registra, pokiaľ sú splnené obidve nasledujúce podmienky: 5 rokov náborového obdobia a 200 zahrnutých pacientov.	Spolu so PSUR
Ďalšie FK údaje o expozícii v rovnovážnom stave (AUC, C_{max}, C_{min} počas rovnovážneho stavu) sú potrebné najmä u pediatrických pacientov. Držiteľ rozhodnutia o registrácii sa musí vykonať FK štúdiu u detí.	30. septembra 2012

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA ŠKATUEKA****1. NÁZOV LIEKU**

Riloncept Regeneron 80 mg/ml prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
riloncept

2. LIEČIVO

Každá injekčná liekovka s práškom obsahuje 220 mg rilonceptu. Po rekonštitúcii každý mililiter roztoku obsahuje 80 mg rilonceptu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje tiež: glycín, hydrochlorid arginínu, histidín, monohydrát hydrochloridu histidínu, polyetylén glykol 3350, sacharózu a vodu na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok.

Obsahuje:

- 4 injekčné liekovky s práškom obsahujúce 220 mg rilonceptu
- 4 injekčné liekovky s 5 ml rozpúšťadla
- 8 jednorazových 3 ml injekčných striekačiek
- 8 jednorazových ihl 27 G, 13 mm

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.
Subkutánne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke. Neuchovávať v mrazničke.
Injekčné liekovky uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Regeneron UK Limited
40 Bank Street
E14 5DS Londýn
Veľká Británia

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/09/582/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

ETIKETA INJEKČNEJ LIEKOVKY S PRÁŠKOM

1. NÁZOV LIEKU

Rilonacept Regeneron 80 mg/ml prášok na injekčný roztok
rilonacept

2. LIEČIVO

Každá injekčná liekovka obsahuje 220 mg rilonaceptu. Po rekonštitúcii každý mililiter roztoku obsahuje 80 mg rilonaceptu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje tiež: glycín, hydrochlorid arginínu, histidín, monohydrát hydrochloridu histidínu, polyetylén glykol 3350, sacharózu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na injekčný roztok.
220 mg rilonaceptu

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.
Subkutánne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke. Neuchovávajte v mrazničke.
Injekčnú liekovku uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Regeneron UK Limited
40 Bank Street
E14 5DS Londýn
Veľká Británia

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/09/582/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE ETIKETA ROZPÚŠŤADLA

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA

Rozpúšťadlo pre Rilonacept Regeneron

2. SPÔSOB PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

5 ml

6. INÉ

Voda na injekcie.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Písomná informácia pre používateľov

Rilonacept Regeneron 80 mg/ml prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok rilonacept

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov.

V tejto písomnej informácii pre používateľov sa dozviete:

1. Čo je Rilonacept Regeneron a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť skôr, ako použijete Rilonacept Regeneron
3. Ako používať Rilonacept Regeneron
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Rilonacept Regeneron
6. Obsah balenia a iné informácie

1. Čo je Rilonacept Regeneron a na čo sa používa

Rilonacept Regeneron sa používa na liečbu dospelých a mladistvých vo veku 12 rokov a starších so závažnými príznakmi familiárneho chladového autozápalového syndrómu (FCAS) a Muckleovho-Wellsovho syndrómu (MWS).

Rilonacept Regeneron patrí do skupiny liekov nazývaných inhibítory interleukínu. Rilonacept Regeneron blokuje aktivitu látok vrátane interleukínu-1 beta (IL-1 beta). U pacientov s CAPS produkuje telo nadmerné množstvo IL-1 beta. To môže viesť k príznakom ako je horúčka, bolesť hlavy, vyčerpanosť, kožná vyrážka alebo bolestivosť kĺbov a svalov. Blokovaním aktivity IL-1 beta môže Rilonacept Regeneron vyvolať zlepšenie týchto príznakov.

Ak máte akékoľvek otázky o tom, ako pôsobí Rilonacept Regeneron alebo prečo Vám predpísali tento liek, spýtajte sa svojho lekára.

2. Čo potrebujete vedieť skôr, ako použijete Rilonacept Regeneron

Nepoužívajte Rilonacept Regeneron

- akste alergický na rilonacept alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6);
- ak trpíte aktívnou, závažnou infekciou.

Upozornenia a opatrenia

Obráťte sa na svojho lekára predtým, ako začnete používať Rilonacept Regeneron.

Oznámte svojmu lekárovi:

- ak trpíte infekciou;
- ak trpíte tuberkulózou alebo ste boli v úzkom kontakte s niekým, kto mal tuberkulózu;

- ak máte v anamnéze infekcie, ktoré sa opakujú;
- ak máte naplánované akékoľvek očkovanie.

Deti a dospievajúci

Rilonacept Regeneron sa neodporúča pre deti mladšie ako 12 rokov.

Iné lieky a Rilonacept Regeneron

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali resp. budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Informujte svojho lekára predovšetkým, ak používate jedno z nasledujúcich liečiv:

- Iné liečivá, ktoré blokujú interleukín-1 ako anakinra alebo cankinumab.
- Liečivá nazývané inhibítory tumor nekrotizujúceho faktora (TNF) (ako napr. etanercept, adalimumab alebo infliximab) používané hlavne u revmatoidných a autoimunitných ochorení.
- Akékoľvek iné lieky používané pri chronických poruchách, pretože Rilonacept Regeneron môže ovplyvňovať spôsob, ktorým pečeň spracováva niektoré lieky, ako je warfarín (liečivo na riedenie krvi). Možno Vám Váš lekár bude musieť urobiť niektoré vyšetrenia a upraviť dávku týchto liekov.

Tehotenstvo a dojčenie

Rilonacept Regeneron nebol testovaný u tehotných žien a nemá sa v priebehu tehotenstva používať, ak to nie je jednoznačne nevyhnutné. Počas používania lieku Rilonacept Regeneron a ešte šesť týždňov po poslednej dávke dávajte pozor, aby ste neotehotneli. Po celú túto dobu musíte používať antikoncepciu. Ak ste tehotná, myslíte si, že môžete byť tehotná alebo plánujete otehotnieť, požiadajte pred začiatkom používania tohto lieku Vášho lekára o radu.

Bezpečnosť lieku Rilonacept Regeneron u dojčiacich žien nie je známa. Ak dojčíte, pred použitím lieku Rilonacept Regeneron sa poraďte so svojím lekárom.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

Niektoré príznaky súvisiace s CAPS alebo s liečbou liekom RILONACEPT REGENERON, ako je pocit točenia (známy ako vertigo), môžu ovplyvňovať Vašu schopnosť viesť vozidlo a obsluhovať stroje. Ak sa u Vás objaví pocit točenia, nevedte vozidlo ani neobsluhujte žiadne nástroje ani stroje, pokiaľ sa nebudete cítiť opäť normálne.

Skôr ako začnete užívať akýkoľvek liek, poraďte sa so svojím lekárom, zdravotnou sestrou alebo lekárnikom.

3. Ako používať Rilonacept Regeneron

Vždy používajte tento liek presne tak, ako Vám povedal Váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Rilonacept Regeneron je určený na subkutánne použitie. To znamená, že sa podáva injekčne krátkou ihlou do tukového tkaniva bezprostredne pod kožu.

Akú dávku lieku Rilonacept Regeneron používať

Dospelí (vrátane starších pacientov)

- Počiatočná dávka sú 2 injekcie po 2 mililitroch (ml) každá, podané v ten istý deň do 2 rôznych častí tela.
- Potom je odporúčaná dávka 1 injekcia (2 ml) podávaná jedenkrát za týždeň.

Dospievajúci (vo veku 12 až 17 rokov)

Dávka bude závisieť od telesnej hmotnosti pacienta a bude sa u jednotlivých pacientov líšiť. Váš lekár Vám oznámi, akú dávku liečiva podať.

- Počiatočná dávka je 4,4 miligramy na kilogram telesnej hmotnosti, až do 320 miligramov, podaná vo forme jednej alebo dvoch injekcií.
- Potom je odporúčaná dávka 2,2 miligramov na kilogram, až do 160 mg, jedenkrát týždenne v ten istý deň týždňa.

V obidvoch prípadoch Vám Váš lekár vypočíta zodpovedajúci objem na injekčné podanie. Dávku lieku Rilonacept Regeneron bude možno potrebné upraviť, pretože dieťa rastie. Pred akoukoľvek úpravou dávky sa poraďte so svojim lekárom.

Ako injekčne podať Rilonacept Regeneron

Rilonacept Regeneron sa podáva injekčne pod kožu (subkutánne). Prvá injekcia lieku Rilonacept Regeneron sa má podať pod dohľadom vyškoleného zdravotníckeho pracovníka. Vám alebo Vašmu opatrovateľovi poskytnú primerané školenie o tom, ako namiešať prášok (ako ho rozpustiť, aby vznikol roztok), ako pripraviť dávku a podať injekciu.

Prečítajte si prosím časť „NÁVOD NA POUŽITIE PRÁŠKU RILONACEPT REGENERON NA PRÍPRAVU ROZTOKU NA INJEKČNÉ PODANIE“ na konci tohto letáku. Ak máte akékoľvek otázky, obráťte sa na Vášho lekára, sestru alebo lekárnika.

Ak použijete viac lieku Rilonacept Regeneron, ako máte

V prípade náhodného podania vyššej dávky lieku Rilonacept Regeneron, než je odporúčaná dávka, kontaktujte okamžite svojho lekára.

Ak zabudnete použiť Rilonacept Regeneron

Ak vynecháte dávku lieku Rilonacept Regeneron a spomeniete si na to o pár dní, podajte si ju ihneď, ako si na to spomeniete. Ďalšia dávka sa má injekčne podať v nasledujúcom pravidelne naplánovanom čase. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku. Rilonacept Regeneron nepodávajte injekčne častejšie než jedenkrát za týždeň.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Ak sa počas používania lieku Rilonacept Regeneron objaví ktorýkoľvek z nasledujúcich závažných vedľajších účinkov, okamžite to musíte oznámiť svojmu lekárovi:

- **Závažné infekcie.** Ak sa u Vás vyvinú príznaky infekcie počas liečby liekom Rilonacept Regeneron, ako je pretrvávajúca horúčka (t.j. horúčka trvajúca dlhšie ako 3 dni) alebo akékoľvek iné príznaky, ktoré môžu súvisieť s infekciou, ako je pretrvávajúci kašeľ, pretrvávajúca bolesť hlavy alebo lokalizované sčervenanie, teplo alebo opuch kože, okamžite to oznámte svojmu lekárovi.
Liečbu liekom Rilonacept Regeneron musíte zastaviť, ak sa u Vás objaví závažná infekcia.
- **Alergické reakcie.** Ak sa u Vás vyvinú príznaky alergickej (hypersenzitívnej) reakcie počas liečby liekom Rilonacept Regeneron (napríklad tlak na hrudi, dýchavičnosť, problémy s dýchaním, závažné závraty alebo točenie hlavy, opuch pier alebo vyrážka v priebehu alebo po inekcii), prestaňte Rilonacept Regeneron používať a okamžite to oznámte svojmu lekárovi.

Veľmi časté vedľajšie účinky (u 1 alebo viacerých používateľov z 10)

- Reakcie v mieste vpichu (napr. sčervenanie, opuch, svrbenie a podliatiny v mieste vpichu)
- Infekcia horných dýchacích ciest
- Infekcia dutín
- Bolesť hlavy

Časté vedľajšie účinky (u 1 až 10 používateľov zo 100)

- Vírusová infekcia
- Bronchitída
- Infekcia kože, oka alebo ucha
- Únava (vyčerpanosť)
- Zvýšený krvný tlak
- Pneumónia
- Infekcia žalúdka/čriev
- Závrat
- Sčervenanie
- Alergická reakcia
- Úzkosť
- Neschopnosť spať (nespavosť)

Menej časté vedľajšie účinky (u 1 až 10 používateľov z 1 000)

- Meningitída
- Zápal oka (iritída)

Môžu sa taktiež objaviť zmeny vo Vašich krvných hladinách cholesterolu alebo v počte krviniek. Tieto hladiny bude sledovať Váš lekár.

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov.

5. Ako uchovávať Rilonacept Regeneron

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a štítku injekčnej liekovky po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci.

Uchovávajte v chladničke. Neuchovávajte v mrazničke.

Injekčné liekovky uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Po príprave roztoku Rilonacept Regeneron je najlepšie, ak sa použije okamžite, pretože neobsahuje konzervačnú látku. Ak je to nevyhnutné, liek sa môže uchovávať pri izbovej teplote, avšak má sa použiť v priebehu 3 hodín od namiešania.

Roztok je viskózný, číry a bezfarebný až bledožltý. Pred injekčným podaním sa má roztok dôkladne skontrolovať, či nezmenil farbu alebo či neobsahuje častice. Ak zmenil farbu alebo sa v roztoku objavili častice, liek sa nesmie použiť.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Čo Rilonacept Regeneron obsahuje

- Liečivo je rilonacept. Každá injekčná liekovka s práškom obsahuje 220 mg rilonaceptu. Po rekonštitúcii každý mililiter roztoku obsahuje 80 mg rilonaceptu.

- Ďalšie zložky prášku sú glycin, hydrochlorid arginínu, histidín, monohydrát hydrochloridu histidínu, polyetylén glykol 3350 a sacharóza. Rozpúšťadlo je voda na injekcie.

Ako vyzerá Rilonacept Regeneron a obsah balenia

- Rilonacept Regeneron je dodávaný vo forme prášku na injekčný roztok v sklenenej liekovke. Prášok je biely až sivobiely.
- Rozpúšťadlo sa dodáva v 5 ml priehľadnej injekčnej liekovke z plastickej hmoty, ktorá obsahuje 5 ml vody na injekcie. Rozpúšťadlo je bezfarebná tekutina.

Každé balenie obsahuje:

4 injekčné liekovky s práškom na injekčný roztok
 4 injekčné liekovky s rozpúšťadlom
 8 jednorazových, 3 ml injekčných striekačiek
 8 jednorazových ihl 27 G, 13 mm

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Regeneron UK Limited
 40 Bank Street
 E14 5DS Londýn
 Veľká Británia

Výrobca

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

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy aktualizovaná v

Tento liek bol registrovaný s podmienkou. To znamená, že sa očakávajú ďalšie doplňujúce informácie týkajúce sa tohto lieku. Európska agentúra pre lieky aspoň raz za rok posúdi nové informácie o tomto lieku a podľa potreby aktualizuje túto písomnú informáciu.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Táto informácia pre používateľov je k dispozícii vo všetkých jazykoch EU/EAA na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry.

NÁVOD NA POUŽITIE PRÁŠKU RILONACEPT REGENERON NA PRÍPRAVU ROZTOKU NA INJEKČNÉ PODANIE

Prečítajte si takisto časť 3 „Ako injekčne podať Rilonacept Regeneron“.

Najskôr si prečítajte tento návod celý, až potom začnite.

Potrebný materiál:

Nasledujúce položky sú súčasťou každého balenia dávky lieku Rilonacept Regeneron:

- 8 sterilných jednorazových striekačiek o objeme 3 ml
- 8 sterilných jednorazových ihl (27 G, 13 mm)
- 4 liekovky s práškom Rilonacept Regeneron
- 4 liekovky so sterilnou vodou (rozpúšťadlo)

Od lekárnik budete takisto potrebovať nasledujúce položky, ktoré nie sú súčasťou balenia dávky lieku Rilonacept Regeneron:

- liehové tampóny
- gázové podložky
- nádoba odolná proti prepichnutiu na likvidáciu použitých ihl, striekačiek a liekoviek

Tieto položky Vám poskytne Váš lekárnik.

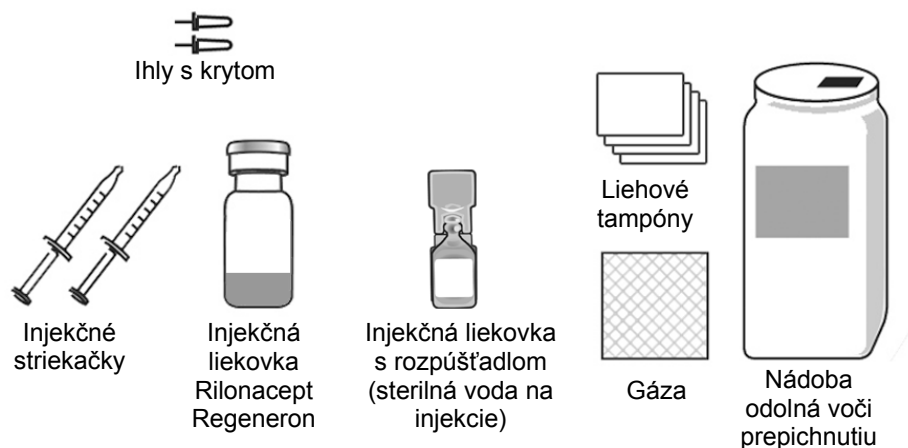
Všeobecné pokyny o podávaní injekcie lieku Rilonacept Regeneron:

- Skontrolujte dátum expirácie (mesiac a rok) na skatuli a liekovke lieku Rilonacept Regeneron. Je uvedený na štítku liekovky a krabici po texte „EXP“. Rilonacept Regeneron nepoužívajte po dátume expirácie. Dátum expirácie je posledný deň daného mesiaca.
- Nedotýkajte sa rukami ihl ani gumovej zátky liekovky Rilonacept Regeneron. Ak sa dotknete gumovej zátky, očistite ju pomocou nového liehového tampóna.
- Ak sa dotknete ihly alebo sa ihla dotkne akéhokoľvek povrchu, vyhoďte celú ihlu do zásobníka odolného proti prepichnutiu a celý postup zopakujte s novou ihlou.
- Ihly ani striekačky nepoužívajte opakovane.
- Striekačky vyhadzujte s pripojenou ihlou do zásobníka odolného proti prepichnutiu ihneď po použití, ochráňte seba aj iných od možných bodnutí ihlou. **Nepokúšajte sa opäť na ihlu nasadiť kryt.**

KROK 1: Príprava na podanie injekcie

1. Dôkladne si umyte ruky.
2. Položte nasledujúce predmety na rovný povrch (pozri obrázok 1):
 - 2 sterilné, 3-ml jednorazové injekčné striekačky
 - jedna je potrebná na pridávanie sterilnej vody (rozpúšťadla) do prášku Rilonacept Regeneron
 - jedna je potrebná na injekciu
 - 2 sterilné jednorazové ihly (27 G), 13 mm
 - jedna je potrebná na pridanie sterilnej vody (rozpúšťadla) do prášku Rilonacept Regeneron
 - jedna je potrebná na injekciu
 - 1 injekčná liekovka Rilonacept Regeneron
 - 1 injekčná liekovka so sterilnou vodou (rozpúšťadlo)
 - 3 liehové tampóny

- 1 gázová podložka
- 1 nádoba odolná voči prepichnutiu na likvidáciu použitých ihlých, injekčných striekačiek a injekčných liekoviek



Obrázok 1

KROK 2: Príprava injekčnej liekovky prášku Rilonacept Regeneron

1. Odstráňte kryt z plastickej hmoty z injekčnej liekovky Rilonacept Regeneron.
2. Očistite vrchnú časť injekčnej liekovky Rilonacept Regeneron s novým, nepoužitým liehovým tampónom jedným smerom po celej vrchnej časti.
3. Injekčnú liekovku odložte nabok.

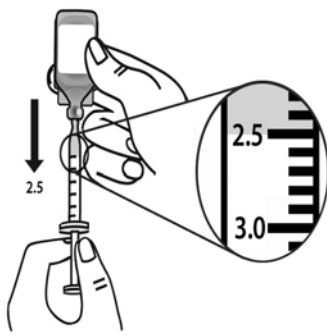
KROK 3: Naplnenie striekačky sterilnou vodou na injekciu (rozpúšťadlo)

1. Odlomte kryt z plastickej hmoty vo vrchnej časti injekčnej liekovky obsahujúcej vodu na injekcie (rozpúšťadlo).
2. Otvorte obal, ktorý obsahuje ihlu 27 G tak, že odtrhnete štítky od seba. Položte ihlu s nasadeným krytom na čistý povrch. Otvorte obal, ktorý obsahuje injekčnú striekačku tak, že odtrhnete od seba štítky.
3. Pripojte odokrytú vrchnú časť injekčnej liekovky so sterilnou vodou k vrchnej časti injekčnej striekačky a to tak, že injekčnú striekačku zakrútite na injekčnú liekovku so sterilnou vodou (pozri obrázok 2).



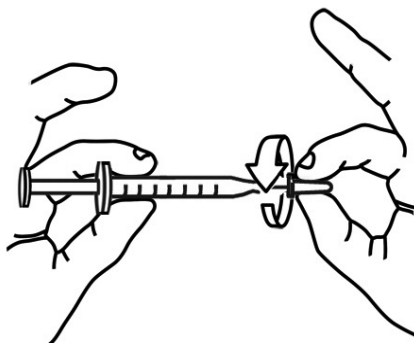
Obrázok 2

4. Držte liekovku so sterilnou vodou (rozpúšťadlo) v jednej ruke a injekčnú striekačku v druhej ruke. Opatrne obráťte injekčnú liekovku hore dnom. Injekčnú liekovku držte na úrovni očí a pomaly vytahujte píst injekčnej striekačky po čiarku na injekčnej striekačke, ktorá označuje 2,5 ml (pozri obrázok 4).



Obrázok 3

5. Odstráňte injekčnú liekovku z injekčnej striekačky. Držte telo injekčnej striekačky jednou rukou a druhou rukou otáčajte ihlu 27 G na hrot injekčnej striekačky, až kým presne nesadne (pozri obrázok 4).



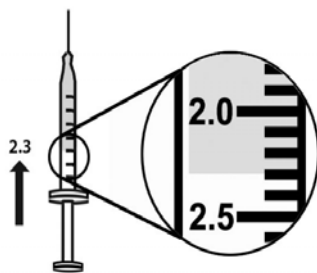
Obrázok 4

6. Otočte injekčnú striekačku tak, aby ihla smerovala kolmo nahor. Odstráňte kryt ihly. Pri odstraňovaní neotáčajte ihlu ani kryt. Jemne poklepávajte na injekčnú striekačku, až kým vzduchové bubliny nevystúpia do vrchnej časti injekčnej striekačky (pozri obrázok 5).



Obrázok 5

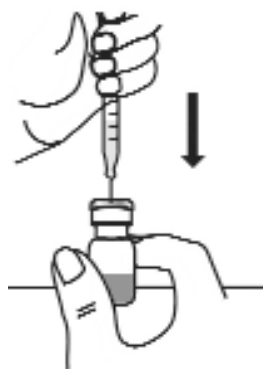
7. Otočte striekačku a ihlu smerom nahor. Sterilná voda by mala byť na úrovni čiarky 2,3 ml (pozri obrázok 6). Ak je v striekačke viac sterilnej vody, stlačte piest a vytlačte nadbytočnú sterilnú vodu tak, aby voda siahala po čiarku 2,3 ml.



Obrázok 6

KROK 4: Rozpúšťanie prášku Rilonacept Regeneron v sterilnej vode na injekcie (rozpúšťadlo)

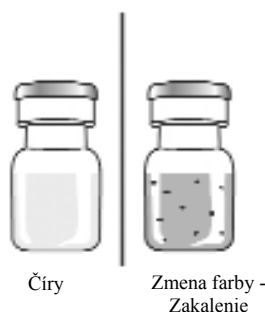
1. Jednou rukou držte injekčnú liekovku s práškom Rilonacept Regeneron na pevnom povrchu.
2. Druhou rukou vezmite injekčnú striekačku so sterilnou vodou (rozpúšťadlo) a pomaly vpichnete ihlu kolmo dolu cez stred gumového uzáveru injekčnej liekovky s práškom Rilonacept Regeneron. Stlačte piest striekačky dolu až na doraz tak, aby sa sterilná voda (rozpúšťadlo) dostala zo striekačky do skúmavky (pozri obrázok 7).



Obrázok 7

3. Vytiahnite injekčnú striekačku a ihlu z uzáveru a zlikvidujte, injekčnú striekačku s pripojenou ihlou a injekčnú liekovku zo sterilnej vody (rozpúšťadlo) do nádoby odolnej voči prepichnutiu. Nepokúšajte sa nasadiť kryt ihly naspäť na ihlu.
4. Držte injekčnú liekovku obsahujúcu zmes prášku a sterilnej vody (rozpúšťadlo) šikmo (nie kolmo) palcom a prstom na vrchnej a spodnej časti injekčnej liekovky a rýchlo pretrepávajte injekčnú liekovku dopredu a dozadu (zo strany na stranu) po dobu asi 1 minúty.
5. Položte injekčnú liekovku späť na stôl a nechajte ju stáť po dobu približne 1 minúty.
6. Skontrolujte injekčnú liekovku, či neobsahuje nejaké častice alebo zhluky prášku, ktoré sa nerozpustili.
7. Ak sa prášok úplne nerozpustil, pretrepávajte injekčnú liekovku rýchlo dopredu a dozadu ďalších 30 sekúnd. Nechajte injekčnú liekovku stáť po dobu približne 1 minúty.
8. Opakujte krok 7, až kým nie je prášok úplne rozpustený a roztok nie je číry.
9. Rozpustený roztok Rilonacept Regeneron má byť hustá, číra, bezfarebná až bledožltá tekutina. Nepoužívajte roztok, ak zmenil farbu alebo je zakalený alebo obsahuje malé častice (pozri obrázok 8).

POZNÁMKA: Akýkoľvek rozpustený Rilonacept Regeneron, ktorý zmenil farbu alebo obsahuje častice, nahláste vo svojej lekárni.

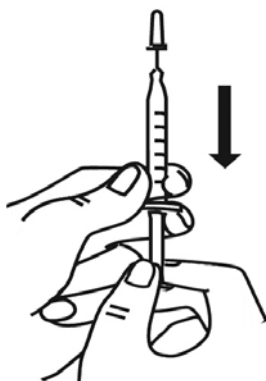


Obrázok 8

10. Najlepšie je prejsť k ďalšiemu kroku a podať liek okamžite po rozpustení prášku Rilonacept Regeneron v sterilnej vode (rozpúšťadlo). Ak je to nevyhnutné, liek sa môže uchovávať pri izbovej teplote (20 až 25°C) po dobu maximálne 3 hodiny. Chráňte Rilonacept Regeneron pred svetlom.

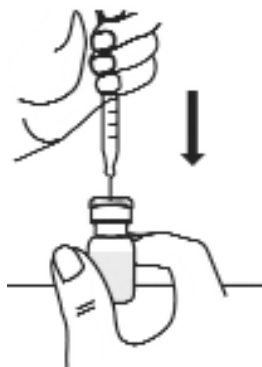
KROK 5: Príprava injekcie

1. Držte injekčnú liekovku s roztokom na pevnom povrchu a vrchnú časť injekčnej liekovky potrite novým liehovým tampónom.
2. Otvorte obal obsahujúci novú sterilnú jednorazovú ihlu. Otvorte obal obsahujúci novú jednorazovú striekačku. Pripojte ihlu bezpečne na striekačku, neodstraňujte jej kryt.
3. Podržte striekačku vzpriamene v úrovni očí. Kryt ihly ponechajte nasadený a zatiahnite za piest striekačky na čiarku označujúcu objem roztoku, aký Vám predpísal Váš lekár. Striekačka sa tým naplní vzduchom (pozri obrázok 9).



Obrázok 9

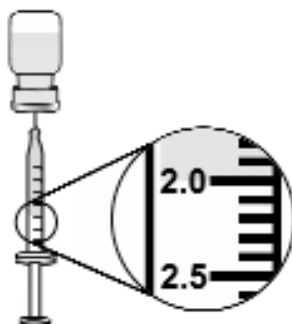
4. Odstráňte kryt ihly a dávajte pozor, aby ste sa nedotkli ihly. Držte injekčnú liekovku na rovnom povrchu a pomaly vpichnete ihlu kolmo dole cez uzáver. Stlačte piest nadol a vstreknite všetok vzduch do injekčnej liekovky (pozri obrázok 11).



Obrázok 10

5. Držte injekčnú liekovku v jednej ruke a injekčnú striekačku v druhej ruke a opatrne obráťte injekčnú liekovku hore dnom tak, aby ihla smerovala kolmo nahor. Injekčnú liekovku držte na úrovni očí.

6. Udržujte hrot ihly v tekutine a pomaly vyťahujte piest až po značku na injekčnej striekačke, ktorá zodpovedá množstvu lieku, ktoré Vám predpísal Váš lekár (pozri obrázok 11).



Obrázok 11

7. Jemne poklepávajte na injekčnú striekačku, až kým všetky vzduchové bubliny nevystúpia do vrchnej časti injekčnej striekačky. Potom pomaly a jemne stlačte piest tak, aby sa všetky bublinky vytlačili cez ihlu von.
8. Uistite sa, že v injekčnej striekačke máte také množstvo lieku, aké Vám predpísal Váš lekár.
9. Injekčnú liekovku odhodte do nádoby odolnej voči prepichnutiu, aj keby v nej zostal nejaký zvyšok lieku. Žiadnu injekčnú liekovku Rilonacept Regeneron nepoužívajte viac ako jedenkrát.
10. Držte injekčnú striekačku a ihlu pripravenú na injekciu v ruke. Nedotýkajte sa rukami ihly ani nedovoľte, aby ihla prišla do kontaktu s akýmkoľvek povrchmi. Pokračujte v aplikácii injekcie tak, ako je to popísané v kroku 6 nižšie.

KROK 6: Podanie injekcie

1. Rilonacept Regeneron sa podáva injekčne do tkaniva bezprostredne pod vrstvami kože. Nie je určená na podávanie do ktoréhokoľvek svalu, žily alebo tepny.

Kam injekčne podávať

Vpichujte každú injekciu na iné miesto, aby ste si zachovali zdravú kožu.

Striedanie miest vpichu rotačným spôsobom pomáha predchádzať podráždeniu a pomáha lieku lepšie sa vstrebať. Ak máte akékoľvek otázky o striedaní miesta vpichu rotačným spôsobom, obráťte sa na svojho lekára.

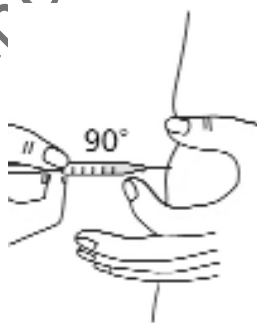
- Neaplikujte si injekciu do kože, ktorá je citlivá, červená alebo tvrdá. Ak je oblasť citlivá alebo máte pocit, že je tvrdá, vyberte si iné miesto vpichu, až kým citlivosť alebo „tvrdosť“ neustúpi.
- Oznámte svojmu lekárovi akékoľvek kožné reakcie, vrátane sčervenania, opuchu alebo stvrdnutia kože.
- Medzi oblasti, kde si môžete aplikovať Rilonacept Regeneron, patrí ľavá a pravá strana brucha a ľavé a pravé stehno. Ak Vám podáva injekciu niekto iný, na aplikáciu injekcie sa môže použiť nadlaktie (pozri obrázok 12):

(Nevpichujte v oblasti do 5 cm okolo pupka).

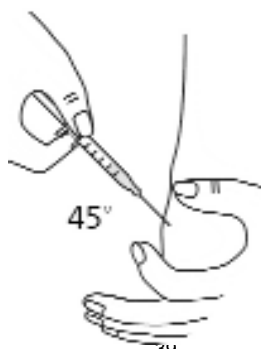


Obrázok 12

2. Vyberte si oblasť aplikácie injekcie. Očistite oblasť novým liehovým tampónom krúživým pohybom. Začnite v strede oblasti a pohybujte sa smerom von. Nechajte lieh úplne vysušiť. Pred podaním injekcie sa už tejto oblasti nedotýkajte.
3. Držte injekčnú striekačku v jednej ruke, ako keby ste držali ceruzku.
4. Druhou rukou vytvorte jemne záhyb na koži okolo očisteného miesta pre injekciu.
5. Rýchlym pohybom (ako keby ste hádzali šípku) vpichnete ihlu kolmo do kože (pod uhlom 90°) (pozri obrázok 13a). Nestláčajte piest počas vpichovania ihly do kože. U malých detí alebo u osôb s tenkou vrstvou podkožného tuku bude možno potrebné držať injekčnú striekačku a ihlu pod uhlom 45° (pozri obrázok 13b).



Obrázok 13a (Dospelí)



Obrázok 13b (Malé deti, chudí pacienti)

6. Keď je ihla úplne v koži, uvoľnite kožu, z ktorej ste urobili záhyb.
7. Voľnou rukou držte injekčnú striekačku v blízkosti jej základnej časti. Jemne vytiahnite piest späť. Ak sa v striekačke objaví krv, ihla prepíchla krvnú cievu. Vytiahnite ihlu a injekčnú striekačku aj ihlu zlikvidujte. Začnite znova krokom 1: „Príprava na podanie injekcie“ použitím nových pomôcok.
8. Ak sa neobjaví žiadna krv, stláčaním piestu až nadoraz pomalým rovnomerným tempom vstreknite všetok liek z injekčnej striekačky. Aplikácia celej dávky môže trvať až 30 sekúnd.
9. Vytiahnite ihlu z kože a niekoľko sekúnd podržte kúsok sterilnej gázy na mieste vpichu.
10. Nenasadzujte späť kryt ihly. Zlikvidujte injekčné liekovky, použité injekčné striekačky a ihly do nádoby odolnej voči prepichnutiu. Nádobu nerecyklujte. Injekčné liekovky, ihly ani injekčné striekačky neodhadzujte do domového odpadu.
11. Nádobu odolnú voči prepichnutiu uchovávajte mimo dosahu detí. Keď je nádoba približne z dvoch tretín naplnená, zlikvidujte ju podľa pokynov svojho lekára alebo lekárnik.
12. Použité liehové tampóny sa môžu odhodiť do domového odpadu.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Nasledujúca informácia je určená len pre lekárov a zdravotníckych pracovníkov, dodáva sa ako odtrhnutelný letáčik:

Indikácia

Rilonacept Regeneron je indikovaný na liečbu periodických syndrómov spojených s kryopirínom (CAPS) so závažnými symptómami, vrátane familiárneho chladového autozápalového syndrómu (FCAS) a Mucklewhegellovho syndrómu (MWS), u dospelých a detí vo veku 12 rokov a starších.

Dávkovanie

Dospelí

Liečba u dospelých sa má začať nárazovou dávkou 320 mg. Dávkovanie má pokračovať injekciou v dávke 160 mg jedenkrát týždenne. Rilonacept Regeneron sa nemá podávať častejšie ako jedenkrát týždenne.

Pediatrická populácia (vo veku 12 až 17 rokov)

Liečba sa má začať nárazovou dávkou 4,4 mg/kg až do maximálnej dávky 320 mg. Dávkovanie má pokračovať injekciou v dávke 2,2 mg/kg jedenkrát týždenne až do maximálnej dávky 160 mg (pozri tabuľku 1). Dávkovanie u detí sa musí upravovať, pretože deti rastú. Pacient alebo jeho opatrovateľ má byť poučený, aby sa pred úpravou dávky porozprával s ošetrojúcim lekárom. Skúsenosti s použitím u detí sú obmedzené. V klinickom programe s CAPS bolo 8 mladistvých vo veku 12-17 rokov liečených po dobu až 18 mesiacov.

Pediatrická populácia (vo veku do 12 rokov)

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o používaní lieku Rilonacept Regeneron u detí s CAPS mladších ako 12 rokov, preto sa neodporúča pre túto pediatrickú vekovú skupinu.

Starší pacienti (vo veku 65 alebo starší)

Dostupné údaje naznačujú, že úprava dávky sa nevyžaduje v pokročilom veku. Avšak klinické skúsenosti u pacientov vo veku nad 65 rokov sú obmedzené, preto sa odporúča opatrnosť.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou, stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek alebo s konečným štádiom zlyhania obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky. Avšak klinické skúsenosti u týchto pacientov sú obmedzené.

Porucha funkcie pečene

Rilonacept Regeneron sa neskúmal u pacientov s poruchou funkcie pečene.

Spôsob podávania

Rilonacept Regeneron je určený len na subkutánne použitie. Nie je určený na intravenózne ani intramuskulárne použitie.

Nárazová dávka pre dospelých sa má podávať vo forme dvoch 2 ml subkutánných injekcií (celkovo 320 mg rilonaceptu) podávaných v ten istý deň na rôzne miesta. Následné dávky sa podávajú vo forme 2 ml (160 mg rilonaceptu) subkutánnej injekcie jedenkrát týždenne.

Pre pediatrických pacientov sa má dávka podať vo forme jednej alebo dvoch (v prípade nárazovej dávky) subkutánných injekcií s maximálnym objemom jednej injekcie 2 ml.

Na uľahčenie je zodpovedajúci objem dávky pre injekciu jedenkrát týždenne pre pediatrických pacientov uvedený nižšie v tabuľke 1.

Tabuľka 1: Objem dávky lieku Rilonacept Regeneron (po rekonštitúcii) podľa telesnej hmotnosti pre pediatrických pacientov vo veku 12-17 rokov

Rozmedzie hmotnosti (kg)	Objem dávky (ml)
23,6 až 27,2	0,7
27,3 až 30,8	0,8
30,9 až 34,4	0,9
34,5 až 38,1	1
38,2 až 41,7	1,1
41,8 až 45,4	1,2
45,5 až 49,0	1,3
49,1 až 52,6	1,4
52,7 až 56,3	1,5
56,4 až 59,9	1,6
60,0 až 63,5	1,7
63,6 až 67,2	1,8
67,3 až 70,8	1,9
70,9 alebo viac	2

Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke. Neuchovávajúte v mrazničke.

Injekčné liekovky uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Po rekonštitúcii, ak je to nevyhnutné, liek sa môže uchovávať pri izbovej teplote, avšak má sa použiť v priebehu 3 hodín od rekonštitúcie, pretože neobsahuje konzervačnú látku.

Pokyny na rekonštitúciu a podávanie

Pokyny na rekonštitúciu

Prášok Rilonacept Regeneron sa má pred podaním rekonštituovať s 2,3 ml rozpúšťadla (voda na injekcie) za použitia aseptickkej techniky.

2,3 ml rozpúšťadla sa má natiahnuť z injekčnej liekovky s rozpúšťadlom pripojenej priamo na 3 ml injekčnú striekačku a potom vstreknúť do injekčnej liekovky s práškom použitím ihly 27 G, 13 mm (aby sa získal finálny objem rekonštitúcie 2,75 ml). Ihla a injekčná striekačka použitá na rekonštitúciu s rozpúšťadlom sa má následne zlikvidovať a nemá sa používať na subkutánne injekcie. Po pridaní rozpúšťadla sa obsah injekčnej liekovky má rekonštituovať pretrepávaním injekčnej liekovky približne po dobu jednej minúty a potom ju nechať postáť po dobu jednej minúty. Výsledný 80 mg/ml roztok je dostatočný na vytvorenie natiahnuteľného objemu až do 2 ml pre subkutánne podanie.

Rekonštituovaný roztok je viskózný, číry a bezfarebný až bleďožltý. Pred vpichnutím sa má rekonštituovaný roztok dôkladne skontrolovať, či nezmenil farbu alebo či neobsahuje častice. Ak zmenil farbu alebo sa v roztoku objavili častice, liek sa nesmie použiť.

Pokyny na podávanie

Odporúčaný objem dávky až do 2 ml (160 mg) roztoku sa má natiahnuť s novou injekčnou ihlou 27 G, 13 mm pripojenou na novú 3 ml injekčnú striekačku na subkutánnu injekciu za použitia aseptickkej techniky.

Miesta subkutánnej injekcie, ako sú brucho, stehno alebo nadlaktie, sa majú meniť rotačným spôsobom. Injekcie sa nikdy nemajú podávať na miesta, ktoré sú podliate, červené, citlivé alebo tvrdé.

Počiatočné dávkovanie lieku Rilonacept Regeneron, ktoré uskutoční pacient alebo opatrovateľ, sa má previesť pod vedením vyškoleného zdravotníckeho pracovníka. Pre následné svojpomocné podávanie treba poskytnúť pacientom primerané školenie náležitej injekčnej techniky a uistiť sa o schopnosti aplikovať túto techniku.

Likvidácia

Každá injekčná liekovka sa má použiť len na jednorazové podanie. Injekčná liekovka sa má zlikvidovať po natiahnutí roztoku.

Pacienti alebo ich opatrovatelia majú byť poučení o vhodnom spôsobe likvidácie injekčných liekoviek, ihlů a injekčných striekačiek.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie