

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

DODATEK I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Rilonacept Regeneron 80 mg/ml prašek in vehikel za raztopino za injiciranje.

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala praška vsebuje 220 mg rilonacepta. Po rekonstituciji vsebuje 1 ml raztopine 80 mg rilonacepta.

Za celotni seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek in vehikel za raztopino za injiciranje.

Prašek je bel do belkast.

Vehikel je bistra, brezbarvna raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Rilonacept Regeneron je indicirano za zdravljenje s kriopirinom povezanih periodičnih sindromov (CAPS - Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes) s hudimi simptomi, vključno s familiarnim avtoinflamatornim sindromom zaradi mraza (FCAS - Familial Cold Autoinflammatory Syndrome) in Muckle-Wellsovim sindromom (MWS), pri odraslih in otrocih, starih 12 let ali več.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora uvesti in nadzirati zdravnik specialist, izkušen v diagnostiki in zdravljenju CAPS.

Potem ko bolnike ustrezno izobrazijo o pravilni tehniki injiciranja, si lahko zdravilo Rilonacept Regeneron injicirajo sami, če njihov zdravnik ugotovi, da je to primerno in da je na voljo medicinska podpora, če je potrebno.

Odmerjanje

Odrasli

Zdravljenje pri odraslih naj se uvede s polnitvenim odmerkom 320 mg. Odmerjanje naj se nadaljuje z injekcijo 160 mg enkrat tedensko. Zdravilo Rilonacept Regeneron naj se ne daje pogosteje kot enkrat tedensko.

Otroci (stari 12 do 17 let)

Zdravljenje naj se uvede s polnitvenim odmerkom 4,4 mg/kg do največ 320 mg. Odmerjanje naj se nadaljuje z injekcijo 2,2 mg/kg enkrat na teden do največ 160 mg (glejte preglednico 1). Odmerjanje pri otrocih je treba prilagajati otrokovi rasti. Bolniku ali negovalcu je treba svetovati, naj se pred prilagajanjem odmerka pogovori z lečečim zdravnikom. Izkušnje pri otrocih so omejene. V kliničnem programu za CAPS so zdravili 8 mladostnikov, starih 12-17 let, do 18 mesecev.

Otroci (stari do 12 let)

O uporabi zdravila Rilonacept Regeneron pri otrocih s CAPS, mlajših od 12 let, podatkov ni na voljo, zato ga za to starostno skupino otrok ne priporočajo.

Starejši bolniki (stari 65 let ali več)

Podatki, ki so na voljo, kažejo, da prilagajanje odmerka zaradi višje starosti ni potrebno. Vendar so klinične izkušnje pri bolnikih, starejših od 65 let, omejene, zato priporočamo previdnost (glejte poglavje 5.1).

Okvare ledvic

Pri bolnikih z blago, zmerno ali težko ledvično okvaro ali končno ledvično odpovedjo ni potrebno prilagajanje odmerka. Vendar so klinične izkušnje pri takih bolnikih omejene.

Okvare jeter

Pri bolnikih z okvarami jeter zdravila Rilonacept Regeneron niso proučevali.

Način uporabe

Zdravilo Rilonacept Regeneron je namenjeno samo za subkutano uporabo. Ni namenjeno za intravensko ali intramuskularno uporabo.

Za navodila o rekonstituciji zdravila pred uporabo glejte poglavje 6.6.

Polnitveni odmerek za odrasle je treba dati v obliki dveh 2-mililitrskih subkutanih injekcij (skupaj 320 mg rilonacepta) istega dne na različnih mestih. Poznejše odmerke dajemo v obliki 2-mililitrske (160 mg rilonacepta) subkutane injekcije enkrat na teden.

Otrokom dajemo odmerek v obliki ene ali dveh (za polnitveni odmerek) subkutanih injekcij, pri čemer največji volumen ene injekcije ne sme preseči 2 ml.

Zaradi prikladnosti so v spodnji preglednici 1 navedeni ustrezni volumni tedenskih injekcij pri pediatričnih bolnikih.

Preglednica 1: Volumen odmerka (po rekonstituciji) zdravila Rilonacept Regeneron glede na telesno maso pri otrocih, starih 12-17 let.

Razpon telesne mase (kg)	Volumen odmerka (ml)
23,6 do 27,2	0,7
27,3 do 30,8	0,8
30,9 do 34,4	0,9
34,5 do 38,1	1
38,2 do 41,7	1,1
41,8 do 45,4	1,2
45,5 do 49,0	1,3
49,1 do 52,6	1,4
52,7 do 56,3	1,5
56,4 do 59,9	1,6
60,0 do 63,5	1,7
63,6 do 67,2	1,8
67,3 do 70,8	1,9
70,9 ali več	2

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za rilonacept ali katerokoli pomožno snov.

Aktivne, težke okužbe (glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Resne okužbe

Blokada interleukina-1 (IL-1) lahko ovira imunski odziv na okužbe. Pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Rilonacept Regeneron, so občasno poročali o resnih, smrtno nevarnih okužbah.

V odprti podaljšani študiji se je pri enem bolniku razvil bakterijski meningitis, bolnik je umrl. Zdravilo Rilonacept Regeneron moramo ukiniti, če se pri bolniku razvije resna okužba. Zdravljenja ne smemo uvesti pri bolnikih z aktivno ali kronično okužbo (glejte poglavje 4.3), zdravniki pa morajo biti previdni, kadar dajejo zdravilo Rilonacept Regeneron bolnikom z anamnezo ponavljajočih se okužb ali z osnovnimi boleznimi, ki jih lahko naredijo dovzetne za okužbe.

Ker zdravilo Rilonacept Regeneron zavira vnetni odziv, je pri bolnikih, ki se ne počutijo dobro, potrebna pozornost pri izključevanju okužbe v ozadju.

Zaviralce faktorja tumorske nekroze (TNF) povezujejo z zvečanim tveganjem reaktivacije latentne tuberkuloze (TB). Ni znano, ali uporaba zaviralcev IL-1, kakršen je rilonacept, zveča tveganje reaktivacije TB ali oportunističnih okužb. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Rilonacept Regeneron je treba vse bolnike pregledati glede aktivne in neaktivne (latentne) tuberkuloze.

Kombinacije, ki jih ne priporočajo

Kombinacije zdravila Rilonacept Regeneron z zaviralci TNF v kliničnih študijah niso proučili. Zvečano incidenco resnih okužb povezujejo z dajanjem drugega zaviralca IL-1, v kombinaciji z zaviralcem TNF.

Zaradi zvečanega tveganja resnih okužb se zdravilo Rilonacept Regeneron ne sme uporabljati skupaj z zaviralci TNF (glejte poglavje 4.5).

Sočasne uporabe zdravila Rilonacept Regeneron z drugimi zaviralci IL-1 ne priporočajo (glejte poglavje 4.5).

Preobčutljivost

Čeprav v začetnem kliničnem programu niso opazili preobčutljivostnih reakcij, povezanih z zdravljenjem z zdravilom Rilonacept Regeneron, moramo takoj in za stalno prekiniti uporabo in uvesti ustrezno zdravljenje, če se pojavi preobčutljivostna reakcija.

Nevarnosti resnih preobčutljivostnih reakcij, ki pri beljakovinah, ki se injicirajo, niso redke, ne moremo izključiti (glejte poglavje 4.3).

Imunogenost

V klinični študiji so pri 35 % bolnikov (19 bolnikov od 55), zdravljenih vsaj 6 tednov, s testom ELISA odkrili protitelesa, usmerjena proti receptorskim območjem rilonacepta. Korelacije med aktivnostjo protiteles in bodisi klinično učinkovitostjo bodisi varnostjo ni bilo.

Nevtropenija

Nevtropenijo (absolutna koncentracija nevtrofilcev [ANC] $< 1,5 \times 10^9/l$) so pogosto opazili pri drugih zdravilih, ki zavirajo IL-1 in se uporabljajo pri populaciji bolnikov z drugimi boleznimi (revmatoidni artritis), ne s CAPS. Nevtropenijo so pogosto opazili pri bolnikih z revmatoidnim artritisom (to ni odobrena raba), ki so v kliničnih študijah prejeli zdravilo Rilonacept Regeneron subkutano. Nobeden od teh bolnikov ni imel resnih okužb, povezanih z nevtropenijo. Čeprav so pri bolnikih s CAPS občasno opazili nevtropenijo, so proučili malo bolnikov. Pri bolnikih z nevtropenijo ne smemo uvesti zdravljenja z zdravilom Rilonacept Regeneron. Priporočljivo je določiti koncentracijo nevtrofilcev pred uvedbo zdravljenja, po 1 do 2 mesecih in nato v rednih presledkih med prejetjem zdravila Rilonacept Regeneron. Če bolnik postane nevtropeničen, je treba skrbno spremljati ANC, v poštev pride prekinitev zdravljenja.

Maligne bolezni

Vpliv zdravljenja z zdravilom Rilonacept Regeneron na razvoj malignih bolezni ni znan. Vendar pa lahko zdravljenje z imunosupresivi, vključno z zdravilom Rilonacept Regeneron, zveča tveganje malignih bolezni.

Cepiva

Sočasno z zdravilom Rilonacept Regeneron bolnik ne sme prejeti živih cepiv (glejte poglavje 4.5). Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Rilonacept Regeneron naj odrasli bolniki in otroci prejmejo vsa priporočena cepiva, pač glede na primer, vključno s pnevmokoknim cepivom in inaktiviranim cepivom proti gripi.

Spremembe lipidnega profila

Bolnike je treba spremljati glede sprememb v njihovem lipidnem profilu in jih zdraviti, če je to upravičeno (glejte poglavje 4.8).

Mutacija gena NLRP3

Vsi bolniki v kliničnih preskušanjih so imeli potrjeno mutacijo gena NLRP3. Pri bolnikih brez potrjene mutacije gena NLRP3 učinkovitosti niso ugotavljali.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Sočasna uporaba zdravila Rilonacept Regeneron s katerimkoli zaviralcem TNF ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4), ker zvečano incidenco resnih okužb povezujejo z uporabo drugega blokatorja IL-1 v kombinaciji z zaviralci TNF.

Sočasne uporabe zdravila Rilonacept Regeneron z drugimi zaviralci IL-1 niso raziskovali in je zato ne priporočajo.

Zvišane ravni citokinov med kroničnim vnetjem zavirajo nastajanje encimov s CYP450. Zato je pričakovati, da bo molekula, ki se veže na IL-1, na primer rilonacept, lahko normalizirala nastajanje encimov s CYP450. To je klinično pomembno za substrate CYP450 z ozkim terapevtskim oknom, kjer se odmerek prilagaja vsakemu bolniku posebej (npr. varfarin). Po uvedbi zdravila Rilonacept Regeneron je treba pri bolnikih, ki se zdravijo s temi vrstami zdravil, terapevtsko spremljati učinek ali plazemske koncentracije in po potrebi prilagoditi individualni odmerek zdravila.

Pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Rilonacept Regeneron, ni na voljo nikakršnih podatkov niti o učinkih cepljenja z živim cepivom niti o sekundarnem prenosu okužbe z živimi cepivi. Zato živih cepiv ne smemo dajati sočasno z zdravilom Rilonacept Regeneron, razen če koristi očitno odtehtajo nevarnosti. Če je po uvedbi zdravljenja z zdravilom Rilonacept Regeneron indicirano cepljenje z živimi cepivi, priporočamo, da počakate vsaj 6 tednov po zadnji injekciji zdravila Rilonacept Regeneron in 6 tednov pred naslednjo (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi rilonacepta pri nosečnicah. Pri živalih so opravili študije reproduktivne toksičnosti, ki niso pokazale učinkov na plodnost ali fetalno morfologijo, vendar je študija pri brejih opicah pokazala znižane ravni estrogena (glejte poglavje 5.3). Tveganje za plod/mater ni znano. Med zdravljenjem z zdravilom Rilonacept Regeneron in še do 6 tednov po zadnjem odmerku morajo ženske uporabljati učinkovita kontracepcijska sredstva. Zato smemo ženske, ki so noseče ali želijo zanositi, zdraviti šele po temeljiti oceni koristi in nevarnosti.

Dojenje

Ni znano, ali se rilonacept izloča v ženskem ali živalskem mleku. Pri odločanju o nadaljevanju/prekinitvi dojenja oziroma nadaljevanju/prekinitvi zdravljenja z zdravilom Rilonacept Regeneron moramo upoštevati koristi dojenja za otroka in korist zdravljenja z zdravilom Rilonacept Regeneron za žensko.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Nekateri simptomi, povezani s CAPS, lahko poslabšajo sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Bolniki, ki imajo med zdravljenjem z zdravilom Rilonacept Regeneron vrtoglavico, morajo počakati, da ta povsem izzveni, preden začnejo voziti ali upravljati stroje.

4.8 Neželeni učinki

Večino neželenih učinkov, povezanih z zdravljenjem, v kliničnih preskušanjih so uvrstili v reakcije na mestu injiciranja (ISR). Imelo jih je približno 50 % bolnikov v študiji 3. faze. ISR, o katerih so poročali, so bile po stopnji izraženosti na splošno blage do zmerne. Noben bolnik ni zaradi ISR izstopil iz študije.

Neželeni učinki zdravila Rilonacept Regeneron, o katerih so poročali v programu faze 2/3 pri skupaj 109 bolnikih, od katerih so se nekateri zdravili dalj kot 2 leti, so navedeni spodaj. Uporabili smo naslednje kategorije pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\leq 1/1.000$ do $< 1/100$).

Ker je skupina bolnikov majhna, je neželen učinek, o katerem so poročali pri 2 ali več bolnikih, uvrščen med "pogoste".

Preglednica 2: Neželeni učinki pri zdravlilu Rilonacept Regeneron pri bolnikih s CAPS

Organski sistem po MedDRA	Neželeni učinek	Pogostnost
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	reakcije na mestu injiciranja, vključno z eritemom, podplutbami, pruritustom, oteklino, vnetjem, bolečino, dermatitisom, edem, koprivnico, mehurčki	zelo pogosti
	utrujenost	pogosti
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba zgornjih dihal; sinuzitis	zelo pogosti
	bronhitis, gastroenteritis, virusne okužbe; okužbe kože, oči in oči; pljučnica	pogosti
	bakterijski meningitis	občasen
Preiskave	zvišana koncentracija eozinofilcev	pogosti
Bolezni živčevja	glavobol	zelo pogosti
	omotica	pogosti
Žilne bolezni	hipertenzija, rdečica	pogosti
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	vrtoglavica	pogosti
Očesne bolezni	vnetje šarenice	občasni
Psihiatrične motnje	anksioznost, nespečnost	pogosti
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost	pogosti

Infekcijske in parazitske bolezni

Med delom A ključne študije (glejte poglavje 5.1) je bila incidenca bolnikov, ki so poročali o okužbah, raziskovalec pa jih je imel za povezane z zdravljenjem, večja pri zdravlilu Rilonacept Regeneron (9 %) kot pri placebu (0 %). V delu B, randomizirana odtegnitev, je bila incidenca okužb pri bolnikih z zdravilom Rilonacept Regeneron (0 %) in s placebom (4 %) podobna. Del A preskušanja se je začel v zimskih mesecih, del B pa je bil pretežno opravljen v poletnih mesecih.

V študijah, kontroliranih s placebom, pri različnih skupinah bolnikov, ki so zajele 336 bolnikov, zdravljenih z rilonaceptom, in 165 bolnikov, ki so prejeli placebo, je bila incidenca okužb pri

rilonaceptu 6,8 %, pri placebo pa 3 % (0,44 na leto bolnikove izpostavljenosti oziroma 0,19 na leto bolnikove izpostavljenosti).

Resne okužbe

En bolnik v odprti študiji CAPS je umrl, potem ko sta se pri njem razvila sinuzitis in bakterijski meningitis (*Streptococcus pneumoniae*).

V študiji na bolnikih s Stillovo boleznijo odraslih se je pri enem bolniku po intraartikularni injekciji glukokortikoidov in poznejši lokalni izpostavljenosti sumljivemu viru mikobakterij v komolcu razvila okužba z *Mycobacterium intracellulare*. V študiji bolnikov z revmatično polimialgijo sta se pri enem bolniku razvila bronhitis in sinuzitis, zaradi katerih je bil bolnik hospitaliziran.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Med začetnim delom ključnega preskušanja, kontroliranim s placebom, so pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Rilonacept Regeneron, narasle srednje vrednosti hemoglobina, zmanjšale pa so se vrednosti nevtrofilcev in trombocitov. Teh sprememb niso imeli za klinično pomembne in je možno, da so posledica zmanjšanja kroničnega vnetnega stanja, prisotnega pri CAPS, s spremljajočim upadom odziva akutne faze.

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Pri bolnikih s CAPS je bil najpogostejši neželeni dogodek, povezan z zdravljenjem, o katerem so dosledno poročali, reakcija na mestu injiciranja (ISR). ISR so vključevale eritem, oteklino, pruritus in modrice. Večina ISR je trajala en dan do dva dni. V študijah bolnikov s CAPS nobene ISR niso bile ocenjene kot težke in noben bolnik ni izstopil iz študije zaradi ISR.

Imunogenost

V kliničnih študijah so pri bolnikih s CAPS po zdravljenju z zdravilom Rilonacept Regeneron s testom ELISA odkrili protitelesa proti receptorskim območjem rilonacepta. Devetnajst od 55 bolnikov (35 %), ki so vsaj 6 tednov prejeli zdravilo Rilonacept Regeneron, je bilo vsaj enkrat pozitivnih na testu za ugotavljanje prisotnosti med zdravljenjem nastalih vezavnih protiteles. Sedem od teh 19 bolnikov je bilo pozitivnih ob zadnjem testiranju (18. ali 24. teden odprtega podaljšanega obdobja), pri 5 bolnikih pa je bil test za ugotavljanje neutralizirajočih protiteles pozitiven vsaj enkrat. Korelacije med aktivnostjo protiteles in bodisi klinično učinkovitostjo bodisi varnostjo ni bilo.

Podatki zrcalijo odstotni delež bolnikov, katerih testni rezultati so bili pozitivni na protitelesa proti rilonaceptu pri specifičnih testih, in so močno odvisni od občutljivosti in specifičnosti testov. Na opaženo incidenco pozitivnosti protiteles v testu lahko vpliva več dejavnikov, vključno z občutljivostjo in specifičnostjo testa, ravnanjem z vzorci, sočasnim jemanjem drugih zdravil in osnovno boleznijo. Zaradi teh razlogov lahko primerjava incidence protiteles proti rilonaceptu z incidenco protiteles proti drugim zdravilom zavaja.

Spremembe lipidnih parametrov

Pri bolnikih s kroničnim vnetjem se lahko koncentracija holesterola in lipidov zniža. Pri bolnikih s CAPS, zdravljenih z zdravilom Rilonacept Regeneron, se je po 6 tednih odprtega zdravljenja celotni holesterol povprečno zvišal od izhodišča za 19 mg/dl, HDL holesterol za 2 mg/dl, LDL holesterol za 10 mg/dl in trigliceridi za 57 mg/dl. Zdravniki naj spremljajo lipidne profile svojih bolnikov (na primer po 2-3 mesecih) in po potrebi uvedejo zdravila za zniževanje ravni lipidov na podlagi dejavnikov srčno-žilnega tveganja in trenutno veljavnih smernic.

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni poročil o primerih prevelikega odmerjanja. Največje količine zdravila, ki jo lahko varno uporabimo, niso določili.

Intravensko dajanje zdravila Rilonacept Regeneron v odmerkih do 2.000 mg na mesec do šest mesecev so bolniki v neki drugi populaciji na splošno dobro prenašali. Pri enem bolniku v študiji osteoartritisa se je po prejemu zelo velikega odmerka (2.000 mg) razvila prehodna nevtropenija (absolutna

koncentracija nevtrofilcev $< 1 \times 10^9/l$). V kliničnih študijah so subkutano dajali največje tedenske odmerke do 320 mg majhnemu številu bolnikov s CAPS približno 2 leti ali več in bolnikom z RA do 6 mesecev brez znakov toksičnosti, ki bi omejevali odmerjanje.

V primeru prevelikega odmerka priporočajo spremljanje bolnika glede kakršnih koli znakov ali simptomov neželenih reakcij in takojšnjo uvedbo ustreznega simptomatskega zdravljenja.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zaviralci interleukinov, oznaka ATC: L04AC04.

Zdravilo je pridobilo dovoljenje za promet v "izjemnih okoliščinah". To pomeni, da zaradi redkosti bolezni ni bilo mogoče pridobiti vseh podatkov o zdravilu. EMA bo pregledala vse nove podatke, ki bodo postali dosegljivi vsako leto, in ta SPC bo po potrebi posodobljen.

Mehanizem delovanja

Rilonacept je dimerna fuzijska beljakovina, ki jo sestavljajo območja ekstracelularnih delov receptorja za interleukin-1 (IL-1RI) in pomožne beljakovine receptorja za IL-1 (IL-1RAcP) humanega tipa I, ki vežejo ligande, zaporedno vezanih na Fc del humanega IgG1. Rilonacept se veže na citokin IL-1 in blokira njegovo aktivnost, veže pa tudi tako IL-1 β kot IL-1 α , ki sta primarna citokina, ki pospešujeta vnetje in sta vpletena v številne vnetne bolezni. Rilonacept veže tudi endogeni antagonist receptorja IL-1 (IL-1ra), vendar z manjšo afiniteto kot IL-1 β ali IL-1 α .

Farmakodinamični učinki

V kliničnih študijah se bolniki s CAPS, ki imajo nenadzorovano hiperprodukcijo IL-1 β hitro odzovejo na zdravljenje z rilonaceptom, t.j., laboratorijski parametri, na primer koncentracije C-reaktivnega proteina (CRP) in serumskega amiloida A (SAA), levkocitoza in zvišana koncentracija trombocitov, se hitro vrnejo na normalne vrednosti.

Klinična učinkovitost in varnost

Varnost in učinkovitost rilonacepta za zdravljenje CAPS, vključno z bolniki s FCAS, ki je znan tudi kot familiarni sindrom urtikarije zaradi mraza (FCUS), in MWS so dokazali v randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji v dveh delih (A in B), zaporedno opravljeni pri istih bolnikih. V učinkovitostnem delu študije je bilo vključenih 47 bolnikov, od katerih jih je imelo 44 diagnozo FCAS, 3 pa so imeli diagnozo MWS. Med odprtim podaljšanjem, v katerem so zbirali podatke o učinkovitosti, se je vključilo 12 dodatnih bolnikov, 8 odraslih z diagnozo FCAS in 4 mladostniki (stari 13-16 let), 3 s FCAS in 1 s prekrivanjem FCAS in MWS. Štirje dodatni mladostniki (12-17 let), od katerih so imeli vsi diagnozo FCAS, se je vključilo v odprto podaljšanje pozneje, ko ocenjuje učinkovitost niso zbirali. Učinkovitosti niso ugotavljali pri bolnikih brez potrjene mutacije gena NLRP3/C1AS1.

Del A je bilo 6-tedensko randomizirano, dvojno slepo, s placebom kontrolirano obdobje za oceno rilonacepta v odmerku 160 mg na teden po začetnem polnitvenem odmerku 320 mg. Takoj po delu A so bolniki vstopili v del B, ki ga je sestavljalo 9-tedensko, za bolnike slepo obdobje, med katerim so vsi bolniki prejeli rilonacept v odmerku 160 mg na teden, ki mu je sledilo 9-tedensko dvojno slepo, randomizirano obdobje odtegnitve, v katerem so bili bolniki naključno izbrani, da ostanejo na rilonaceptu v odmerku 160 mg na teden ali da prejema placebo. Nato so bolniki imeli možnost, da se vključijo v 24-tedensko fazo podaljšanja odprtega zdravljenja, med katero so vsi bolniki prejeli rilonacept v odmerku 160 mg na teden.

Z uporabo vsakodnevnega vprašalnika v obliki dnevnika so bolniki ocenjevali naslednjih pet znakov in simptomov CAPS: bolečina v sklepih, izpuščaj, občutek vročine/mrzlice, rdečica oči/bolečina v očeh in utrujenost, in to vsakega na lestvici od 0 (nič, brez izraženosti) do 10 (zelo močno izražen). V

študiji so ocenjevali povprečni izid simptomov, pri čemer so uporabili spremembo med izhodiščem in koncem zdravljenja.

Spremembe povprečnih izidov simptomov za obdobje randomiziranih paralelnih skupin (del A) in randomizirano obdobje odtegnitve (del B) študije kaže preglednica 3. Pri bolnikih, zdravljenih z rilonaceptom, so se povprečni izidi simptomov v delu A zmanjšali za 84 %, pri bolnikih, ki so prejeli placebo, pa za 13 % ($p < 0,0001$). V delu B so se povprečni izidi simptomov bolj zvečali pri bolnikih, ki so po odtegnitvi rilonacepta prejeli placebo, kot pri bolnikih, ki so ostali na rilonaceptu.

Izboljšanje rezultatov ključnih simptomov so pri večini bolnikov opazili v enem dnevu po uvedbi zdravljenja z rilonaceptom. Bolnikom, ki so jih zdravili z rilonaceptom, se je stanje izraziteje izboljšalo v vsaki od petih komponent sestavljenega končnega stanja kot bolnikom, ki so prejeli placebo.

Povprečno število dni s simptomatskimi "izbruhi" (definiranih kot dnevi, ko je bil povprečni izid simptomov, o katerem je poročal bolnikov dnevnik, večji od 3), se je med 21-dnevnim izhodiščnim obdobjem pred zdravljenjem in obdobjem končnega stanja med zdravljenjem v delu A zmanjšal z 8,6 ob izhodišču na 0,1 ob zaključku pri skupini na rilonaceptu, v primerjavi s spremembo s 6,2 na 5,0 pri skupini s placebom ($p < 0,0001$ proti placebo).

Signifikantno večjemu deležu bolnikov v skupini z rilonaceptom kot v skupini s placebom se je sestavljeni rezultat izboljšal od izhodišča za vsaj 30 % (96 % proti 29 % bolnikov), za vsaj 50 % (87 % proti 8 %) in za vsaj 75 % (70 % proti 0 %) ($p < 0,0001$).

V delu A in delu B se je zdravnikova in bolnikova globalna ocena aktivnosti bolezni in bolnikova ocena stopnje omejitve dnevnih aktivnosti zaradi bolezni signifikantno izboljšala pri bolnikih, zdravljenih z rilonaceptom, v primerjavi s tistimi na placebo.

Povprečne koncentracije C-reaktivnega proteina (CRP) so se pri bolnikih, zdravljenih z rilonaceptom, signifikantno znižale od izhodišča, medtem ko pri bolnikih na placebo sprememb ni bilo. Rilonacept je privedel tudi do tudi signifikantno znižanja plazemskega amiloid A (SAA) glede na izhodiščno vrednost na ravni v normalnih mejah.

Med odprtim podaljšanjem so se zmanjšanje povprečnih izidov simptomov, znižanje plazemskega CRP in ravni plazemskega SAA vzdrževali do enega leta.

Preglednica 3: Povprečni izidi simptomov pri odraslih (starih najmanj 18 let)

Del A	Placebo (n=24)	Rilonacept (n=23)	Del B	Placebo (n=23)	Rilonacept (n=22)
Izhodiščno obdobje pred zdravljenjem (tedni -3 do 0)	2,4	3,1	Aktivno izhodiščno obdobje z rilonaceptom (tedni 13 do 15)	0,2	0,3
Obdobje končnega stanja (tedni 4 do 6)	2,1	0,5	Obdobje končnega stanja (tedni 22 do 24)	1,2	0,4
Povprečna sprememba od izhodišča do končnega stanja	-0,3	-2,6*	Povprečna sprememba od izhodišča do končnega stanja	0,9	0,1**
Vrednost p za primerjavo spremembe od izhodišča znotraj skupine	NS	p< 0,0001	Vrednost p za primerjavo spremembe od izhodišča znotraj skupine	p< 0,0001	NS

*p< 0,0001, primerjava rilonacepta s placebom

**p< 0,001, primerjava rilonacepta s placebom

NS = nesignifikantno

Oceno učinkovitosti glede starostne skupine in diagnoze so dobili tako, da so primerjali izide ključnih simptomov (key symptom scores, KSS) na koncu 24-tedenskega odprtega podaljšanja s KSS v izhodišču in pri tem uporabili dnevne srednje izide, povprečne za čas. Rezultati za odrasle, ki so se vključili v del A študije, so prikazani ločeno od rezultatov odraslih, ki so se vključili neposredno v odprto podaljšanje; rezultati štirih mladostnikov, ki so se vključili v odprto podaljšanje, so prikazani individualno.

Preglednica 4: Izidi ključnih simptomov po starosti in diagnozi po 24-tedenskem odprtem podaljšanju

Skupina	Starostna skupina (razpon)	Diagnoza	Izhodiščni srednji KSS	Srednji KSS v 24. tednu	Zmanjšanje od izhodišča
Odrasli, ki so se vključili v del 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 %
Odrasli, ki so se vključili v odprto podaljšanje	18 - <65 (18, 56)	FCAS n=8	2,3	0,2	93,0 %
Mladostniki, ki so se vključili v odprto podaljšanje	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 Farmakokinetične lastnosti

Ocenjujejo, da je biološka uporabnost rilonacepta po subkutani injekciji približno 50 %.

V stanju ravnovesja po vsakotredenskih subkutanih odmerkih po 160 mg do 48 tednov so bile pri bolnikih s CAPS povprečne minimalne koncentracije rilonacepta približno 24 µg/ml. Zdi se, da je bilo stanje ravnovesja doseženo v 6 tednih.

Preglednica 5: Farmakokinetične lastnosti¹ rilonacepta v stanju ravnovesja.¹

Parameter	Vrednost ²
C _{max} (mg/l)	31,5
AUC (dan mg/l)	198
CL /F (l/dan)	0,808
Končni razpolovni čas (T _{1/2}) (dni)	7,72

¹ Na podlagi modeliranja populacijske farmakokinetike.

² Predstavljene so izpeljane vrednosti.

Posebne skupine bolnikov

Pri bolnikih z okvarami jeter ni na voljo nobenih farmakokinetičnih podatkov. Pričakovati je, da se bo rilonacept, podobno kot drugi veliki proteini, odstranjeval iz telesa s proteolitičnim katabolizmom in tarčno posredovanim očistkom, zato ni pričakovati, da bo okvarjeno delovanje jeter na klinično pomemben način vplivalo na farmakokinetiko rilonacepta.

Rezultati študije enkratnih odmerkov pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo (ESRD) kažejo, da se hitrost odstranjevanja rilonacepta iz telesa ni zmanjšala, zato velja eliminacija rilonacepta skozi ledvici za manj pomembno pot za očistek. Pri bolnikih z ledvično okvaro ni potrebno prilagajanje odmerjanja.

Opravljen ni nobena študija za vrednotenje učinka starosti, spola ali telesne mase na izpostavljenost rilonaceptu. Na podlagi omejenih podatkov, dobljenih iz klinične študije, so bile minimalne koncentracije v stanju ravnovesja pri bolnicah in bolnikih podobne. Ni bilo videti, da bi starost (26-78 let) in telesna masa (50-120 kg) pomembno vplivali na minimalne koncentracije rilonacepta. Vpliva rase niso mogli ocenjevati, ker so v kliničnih študijah CAPS sodelovali samo belci, kar zrcali epidemiologijo bolezni.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti in toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Študije na živalih so opravili, da bi ocenili toksičnost za razmnoževanje. Pri miših mišji analog rilonacepta ni vplival na plodnost. Pri opicah so opravili študijo embriofetalnega razvoja z rilonaceptom z odmerki, ki so bili do približno štirikrat večji od odmerka za človeka. Pri skupini, ki je prejela rilonacept, so ugotovili znižanje koncentracije β-estradiola, pomembnost te ugotovitve je neznana. V študiji prenatalne in postnatalne reproduktivne toksikologije, v kateri so miši subkutano prejemale mišji analog rilonacepta v odmerkih 20, 100 ali 200 mg/kg trikrat na teden (največji odmerek je približno šestkrat večji od vzdrževalnega odmerka 160 mg na podlagi telesne površine), niso ugotovili nobenih učinkov, povezanih s prejetjem zdravila.

Študij genotoksičnosti ali dolgoročnih študij na živalih za ovrednotenje mutagenega ali kancerogenega potenciala rilonacepta niso opravili.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Prašek

glicin
argininijev klorid
histidin
histidinijev klorid monohidrat
polietilenglikol 3350
saharoza

Vehikel

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

Viala

2 leti.

Razredčena raztopina

S stališča mikrobiološke varnosti je treba zdravilo uporabiti takoj, najpozneje pa 3 ure po rekonstituciji, ker ne vsebuje konzervansa. Če se zdravilo ne uporabi takoj, je za čas shranjevanja do uporabe, ki normalno ne sme presegati 24 ur pri temperaturi 2 °C do 8 °C, in pogoje pred uporabo odgovoren uporabnik.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

Viale shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja zdravila po rekonstituciji glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Viala s praškom

20-mililitrska viala iz prozornega stekla tipa I z gumijastim zamaškom in lakirano aluminijasto zaporko (tipa "flip-off"), ki vsebuje 220 mg rilonacepta.

Viala z vehiklom

viale iz LPDE, ki vsebujejo po 5 ml vode za injekcije

Eno pakiranje vsebuje:

4 viale praška za raztopino za injiciranje

4 viale vehikla

8 trimililitrskih brizg za enkratno uporabo

8 polpalčnih igel kalibra 27 za enkratno uporabo

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Navodila za rekonstitucijo

Pred uporabo je treba zdravilo Rilonacept Regeneron v prašku z aseptično metodo rekonstituirati z 2,3 ml vehikla (voda za injekcije).

2,3 ml vehikla povlecite iz viala z vehiklom, ki je neposredno priložena trimililitrski brizgi, in jo nato s polpalčno iglo kalibra 27 injicirajte v vialo s praškom za rekonstitucijo (da boste dobili končni rekonstituirani volumen 2,75 ml). Nato iglo in brizgo, ki ste ju uporabili za rekonstitucijo z vehiklom, zavržite in ju ne uporabite za subkutane injekcije. Po dodatku vehikla morate rekonstituirati vsebino viala, tako da vialo približno eno minuto stresate in jo nato pustite eno minuto stati. Nastale raztopine z 80 mg/ml je dovolj, da lahko iz nje povlečete volumen do 2 ml za subkutano aplikacijo.

Rekonstituirana raztopina je viskozna, bistra in brezbarvna do bledorumena. Pred injiciranjem morate rekonstituirano raztopino skrbno pregledati, ali ni obarvana in ali niso prisotni delci. Če je raztopina obarvana ali vsebuje delce, je ne smete uporabiti.

Navodila za uporabo

Z aseptično metodo povlecite priporočeni volumen odmerka do 2 ml (160 mg) raztopine z novo polpalčno injekcijsko iglo kalibra 27, pritrjeno na novo trimililitrsko brizgo za subkutano injekcijo.

Mesta za subkutano injekcijo, na primer trebuh, stegno ali nadlaket, morate menjavati. Nikoli ne smete dati injekcije v modrico ali predele, ki so rdeči, občutljivi ali trdi.

Bolnik ali negovalec naj prvič injicira zdravilo Rilonacept Regeneron pod vodstvom usposobljenega zdravstvenega delavca. Da si bodo bolniki pozneje lahko zdravilo samoinjicirali, morajo dobiti ustrezna navodila za pravilno tehniko injiciranja, zdravnik pa mora preveriti njihovo sposobnost za uporabo te tehnike.

Odstranjevanje

Vsaka viala se sme uporabiti samo za enkratni odmerek. Potem ko iz viala povlečete raztopino, vialo zavržite.

Bolnike ali njihove negovalce je treba poučiti o ustreznem postopku odstranjevanja vial, igel in brizg.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Regeneron UK Limited
40 Bank Street
E14 5DS London
Velika Britanija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/09/582/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALŽSANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve pridobitve dovoljenja za promet: 23. oktober 2009

Datum zadnjega podaljšanja:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

DODATEK II

- A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI) BILOŠKE ZDRAVILNE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJE**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE V ZVEZI Z DOVOLJENJEM ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

**A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI) BIOLOŠKE ZDRAVILNE
UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN IZDELOVALEC (IZDELOVALCI),
ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJE**

Ime in naslov izdelovalca biološke zdravilne učinkovine

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

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serije

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

B. POGOJI IN OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Izdaja zdravila je le pod omejenimi pogoji in na recept (glejte Dodatek I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

• **Uradna sprostitev serije**

V skladu s 114. členom Direktive 2001/83/ES z vsemi dopolnitvami in spremembami, serijo uradno sprostijo državni laboratorij ali laboratorij, določen v ta namen.

**C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE V ZVEZI Z DOVOLJENJEM ZA
PROMET Z ZDRAVILOM**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom (MAH) mora zagotoviti, da bodo pred uvedbo zdravila na trg vsi zdravniki, ki nameravajo predpisovati/izdajati zdravilo Rilonacept Regeneron, prejeli paket izobraževalnega gradiva za zdravnike, ki bo vseboval naslednje:

- povzetek glavnih značilnosti zdravila,
- informacije za zdravnike,
- opozorilne kartice za bolnike.

Izobraževalno gradivo mora vsebovati naslednja ključna sporočila:

- o tveganju resnih okužb, vključno z oportunističnimi bakterijskimi, virusnimi in glivičnimi okužbami, pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Rilonacept Regeneron;
- o tveganju akutnih reakcij, povezanih z okužbami;
- o potrebi, da bolnike poučijo o pravih tehnikah za samodajanje, kadar je bolnik voljan in sposoben za to, in smernice za zdravstvene delavce za poročanje o administrativnih napakah;
- o dejanski ali možni nevarnosti imunogenosti, ki bi lahko povzročila imunske posredovane simptome;
- o potrebi, da zdravstveni delavci opravijo vsakoletni klinični pregled bolnikov zaradi možnega zvečanega tveganja razvoja malignih bolezni;
- o potrebi, da določijo koncentracijo nevtrofilcev pred uvedbo zdravljenja, po 1 do 2 mesecih in nato v rednih presledkih, vse dokler bolnik prejema zdravilo Rilonacept Regeneron, ker se zdravljenje z zdravilom Rilonacept Regeneron pri bolnikih z nevtropenijo ne sme uvesti;

- o potrebi, da spremljajo spremembe lipidnega profila bolnikov;
- o dejstvu, da ni znano, ali je zdravilo Rilonacept Regeneron za nosečnice in doječe ženske varno ali ne, zaradi česar je potrebno, da se zdravniki pogovorijo o tem tveganju z bolnicami, če zanosijo ali načrtujejo nosečnost;
- o pravilnem vodenju bolnikov glede medsebojnega delovanja s cepljenjem;
- o možnosti vključitve bolnikov v študijo registra, s čimer bo olajšano zbiranje dolgoročnih podatkov o varnosti in učinkovitosti;
- o vlogi in uporabi opozorilne kartice bolnika.

Sistem farmakovigilance

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da je sistem farmakovigilance, predložen v modulu 1.8.1 dovoljenja za promet z zdravilom, vzpostavljen in deluje, preden da zdravilo v promet in ves čas trženja zdravila.

Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel farmakovigilančne aktivnosti, podrobno opisane v načrtu farmakovigilance sprejetem v RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih posodobitvah RMP v soglasju z Odborom za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP).

V skladu s smernicami CHMP za sisteme za obvladovanje tveganja za zdravila za uporabo v humani medicini mora biti posodobljeni RMP predložen hkrati z naslednjim rednim posodobljenim poročilom o varnosti zdravila (PSUR).

Poleg tega je treba posodobljen RMP predložiti:

- kadar imetnik dovoljenja za promet z zdravilom prejme nove informacije, ki lahko vplivajo na trenutne specifikacije varnosti zdravila, načrt farmakovigilance ali na dejavnosti za zmanjševanje tveganja;
- v 60 dneh po doseženem pomembnem mejniku (farmakovigilančnem ali povezanem z zmanjševanjem tveganja);
- na zahtevo Evropske agencije za zdravila.

PSUR

Cikel PSUR za zdravilo mora slediti polletnemu ciklu, dokler CHMP ne odloči drugače.

• **POGOJI IN OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

Navedba smiselno ni potrebna.

• **OBVEZNOST IZVEDBE UKREPOV PO PRIDOBITVI DOVOLJENJA ZA PROMET**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v spodaj navedenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo predložil posodobljen načrt za obvladovanje tveganja (RMP), ki zadostno opiše dodatno farmakovigilančno dejavnost pri izvajanju študije toksičnosti za razvoj zarodka/plodu na makakih za nadaljnje preučevanje morebitnega tveganja za okvare pri plodu.	V enem mesecu po priglasitvah odločbe Komisije.

- **SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM V IZJEMNIH OKOLIŠČINAH**

Ker gre za odobritev v izjemnih okoliščinah in ob upoštevanju člena 14(8) Uredbe (ES) št. 726/2004, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v spodaj navedenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora posredovati redne podatke o varnosti in učinkovitosti iz globalnega registra tako za odrasle kot za otroke. Dejstvo, da je bilo vključenih v klinične študije omejeno število pediatričnih bolnikov, skupaj s pomanjkanjem podatkov o učinku dolgoročne supresije IL-1β, je spričo dejstva, da ima zdravilo Rilonacept Regeneron za otroke naravo zdravila sirote, razlog za pozornost. Nadaljnje zbiranje podatkov je treba vzdrževati iz registra o varnosti in učinkovitosti pri otrocih, predvsem tveganje za okužbo in morebitno poslabšanje imunskih reakcij, kot sta odziv na cepljenje in rast. Poleg tega mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom oceniti primere, pri katerih je prišlo do izgube učinkovitosti, da se ugotovi, ali je to posledica sprememb PK/PD, ki se pojavijo sčasoma, ali razvoja protiteles. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v PSUR vključiti posodobitve o deležu vključenih preskušancev in kakršne koli vmesne rezultate. Bolniki morajo biti vključeni v register dokler ne bosta izpolnjena oba naslednja pogoja: 5-letno obdobje vključevanja in 200 vključenih bolnikov.	z rednim posodobljenim poročilom o varnosti zdravila (PSUR)
Potrebni so dodatni PK podatki o izpostavljenosti v stanju dinamičnega ravnesja (AUC, C_{max}, C_{min} v stanju dinamičnega ravnesja), še posebno za otroke. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora opraviti PK študijo pri otrocih.	30. september 2012

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

DODATEK III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**KARTONSKA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Rilonacept Regeneron 80 mg/ml prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
rilonacept

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena viala praška vsebuje 220 mg rilonacepta. Po rekonstituciji vsebuje en ml raztopine 80 mg rilonacepta.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi: glicin, argininijev klorid, histidin, histidinijev klorid monohidrat, polietilenglikol 3350, saharozo in vodo za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Prašek in vehikel za raztopino za injiciranje.

Vsebuje:

4 viala praška, ki vsebujejo po 220 mg rilonacepta
4 viala po 5 ml vehikla
8 trimililitrskih brizg za enkratno uporabo
8 polpalčnih igel kalibra 27 za enkratno uporabo

5. POSTOPEK IN POTI UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
Subkutana uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ POGLEDA IN DOSEGA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.
Viale shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Regeneron UK Limited
40 Bank Street
E14 5DS London
Velika Britanija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/09/582/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**ETIKETA VIALE S PRAŠKOM****1. IME ZDRAVILA**

Rilonacept Regeneron 80 mg/ml prašek za raztopino za injiciranje
rilonacept

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena viala praška vsebuje 220 mg rilonacepta. Po rekonstituciji vsebuje en ml raztopine 80 mg rilonacepta.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi: glicin, argininijev klorid, histidin, histidinijev klorid monohidrat, polietilenglikol 3350, saharozo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Prašek za raztopino za injiciranje.
220 mg rilonacepta

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
Subkutana uporaba.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ POGLEDA IN DOSEGA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.
Viale shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Regeneron UK Limited
40 Bank Street
E14 5DS London
Velika Britanija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/09/582/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

ETIKETA VEHIKLA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

vehikel za zdravilo Rilonacept Regeneron

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

5 ml

6. DRUGI PODATKI

Voda za injekcije.

B. NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Navodilo za uporabo

Rilonacept Regeneron 80 mg/ml prašek in vehikel za raztopino za injiciranje rilonacept

Pred uporabo natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu.

Kaj vsebuje navodilo:

1. Kaj je zdravilo Rilonacept Regeneron in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Rilonacept Regeneron
3. Kako uporabljati zdravilo Rilonacept Regeneron
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Rilonacept Regeneron
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Rilonacept Regeneron in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Rilonacept Regeneron se uporablja za zdravljenje odraslih in mladostnikov, starih 12 let in več, s težkimi simptomi familiarnega avtoinflammatory sindroma zaradi mraza (FCAS) in Muckle-Wellsovega sindroma (MWS).

Zdravilo Rilonacept Regeneron pripada skupini zdravil, ki se imenujejo zaviralci interlevkinov. Zdravilo Rilonacept Regeneron blokira aktivnost na primer interlevkina-1 beta (IL-1 beta). Pri bolnikih s CAPS telo izdeluje čezmerne količine IL-1 beta. To lahko povzroči simptome, na primer zvišano telesno temperaturo, glavobol, utrujenost, kožni izpuščaj ali bolečine v sklepih in mišicah. Z blokiranjem aktivnosti IL-1 beta zdravilo Rilonacept Regeneron povzroči izboljšanje teh simptomov.

Če imate kakšna vprašanja o tem, kako zdravilo Rilonacept Regeneron deluje ali zakaj so vam predpisali to zdravilo, vprašajte svojega zdravnika.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Rilonacept Regeneron

Ne uporabljajte zdravila Rilonacept Regeneron:

- če ste alergični na rilonacept ali katero koli sestavino tega zdravila (sestavine so naštet v poglavju 6);
- če imate težko aktivno okužbo.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Rilonacept Regeneron se posvetujte s svojim zdravnikom.

Če imate kaj od naslednjega, povejte zdravniku:

- okužbo;
- tuberkulozo ali ste bili v tesnem stiku z nekom, ki je imel/ima tuberkulozo;

- zgodovino okužb, ki se ponavljajo;
- načrtovana kakršnakoli cepljenja.

Otroci in mladostniki

Zdravilo Rilonacept Regeneron ni priporočljivo za otroke, mlajše od 12 let.

Druga zdravila in zdravilo Rilonacept Regeneron

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali, ali pa boste morda začeli jemati katero koli zdravilo.

Zdravniku še zlasti povejte, če uporabljate katero koli izmed spodaj navedenih zdravil:

- druga zdravila, ki zavirajo interlevkin-1, kot je anakinra ali kanakinumab;
- zdravila, imenovana zaviralci faktorja tumorske nekroze (TNF) (kot so etanercept, adalimumab ali infliksimab), ki se večinoma uporabljajo za zdravljenje revmatoidne in avtoimunske bolezni;
- katerakoli druga zdravila za kronične bolezni, ker lahko zdravilo Rilonacept Regeneron vpliva na način, na katerega jetra predelujejo nekatera zdravila, na primer varfarin (zdravilo za redčenje krvi). Vaš zdravnik bo moral mogoče opraviti nekatere preiskave in prilagoditi odmere takih zdravil.

Nosečnost in dojenje

Zdravila Rilonacept Regeneron niso preučevali pri nosečnicah, zato se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če je to nujno. Med uporabo zdravila Rilonacept Regeneron in vsaj šest tednov po zadnjem odmerku ne smete zanositi in morate uporabljati ustrezno kontracepcijo. Če ste noseči, mislite, da ste mogoče noseči, ali načrtujete nosečnost, se za nasvet obrnite na svojega zdravnika, preden začnete jemati to zdravilo.

Varnost zdravila Rilonacept Regeneron pri doječih ženskah ni znana. Če dojite, se morate pred uporabo zdravila Rilonacept Regeneron posvetovati s svojim zdravnikom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Nekateri simptomi, povezani s CAPS ali z zdravljenjem z zdravilom Rilonacept Regeneron, na primer občutek vrtenja (vrtoглаvica ali vertigo) lahko poslabšajo sposobnost vožnje ali upravljanja s stroji. Če začutite vrtoглаvico, ne vozite in ne upravljajte kakšnih orodij ali strojev, dokler se ne počutite spet normalno.

Posvetujte se z zdravnikom, medicinsko sestro ali s farmacevtom, preden vzamete katero koli zdravilo.

3. Kako uporabljati zdravilo Rilonacept Regeneron

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila svojega zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Zdravilo Rilonacept Regeneron je namenjeno za subkutno uporabo. To pomeni, da se injicira skozi kratko iglo v maščobno tkivo tik pod kožo.

Priporočeni odmerek zdravila Rilonacept Regeneron

Odrasli (vključno s starejšimi)

- Začetni odmerek sta 2 injekciji po 2 mililitra (ml) raztopine, ki vam ju dajo istega dne na 2 različnih mestih na telesu;
- Po tem je priporočeni odmerek 1 injekcija po 2 ml, injicirana enkrat na teden.

Mladostniki (stari 12 do 17 let)

Odmerek bo odvisen od telesne mase bolnika in bo pri vsakem bolniku drugačen. Zdravnik vam bo povedal, koliko zdravila je treba injicirati.

- Začetni odmerek je 4,4 miligrama na kilogram telesne mase, do 320 miligramov (mg), v obliki ene ali dveh injekcij.
- Temu sledi priporočeni odmerek 2,2 miligrama na kilogram, do 160 mg, enkrat na teden istega dne v tednu.

V obeh primerih bo vaš zdravnik izračunal ustrezeni volumen, ki ga je treba injicirati. Ko otrok raste, bo treba odmerek zdravila Rilonacept Regeneron mogoče prilagajati. Pred vsako prilagoditvijo odmerka se pogovorite s svojim zdravnikom.

Kako injicirati zdravilo Rilonacept Regeneron

Zdravilo Rilonacept Regeneron se injicira pod kožo (subkutano). Prvo injekcijo zdravila Rilonacept Regeneron je treba dati pod nadzorstvom usposobljenega zdravstvenega delavca. Vas ali vašega negovalca bodo ustrezno izurili v mešanju praška (treba ga je raztopiti, da nastane raztopina), pripravljanju odmerka in dajanju injekcije.

Prosimo vas, da preberete poglavje »NAVODILA ZA UPORABO ZDRAVILA RILONACEPT REGENERON PRAŠEK ZA RAZTOPINO ZA INJICIRANJE« na koncu tega navodila. Če ste negotovi, se posvetujte s svojim zdravnikom, z medicinsko sestro ali s farmacevtom.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Rilonacept Regeneron, kot bi smeli

Če ste pomotoma injicirali več zdravila Rilonacept Regeneron, kot je priporočeni odmerek, se takoj obrnite na svojega zdravnika.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Rilonacept Regeneron

Če izpustite odmerek zdravila Rilonacept Regeneron in se spomnite čez nekaj dni, si ga injicirajte, takoj ko se spomnite. Naslednji odmerek si injicirajte ob naslednjem redno načrtovanem času. Ne injicirajte dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek. Zdravila Rilonacept Regeneron ne injicirajte pogosteje kot enkrat na teden.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Takoj morate povedati svojemu zdravniku, če se med jemanjem zdravila Rilonacept Regeneron pojavi kateri od naslednjih resnih neželenih učinkov:

- **Resne okužbe.** Takoj se pogovorite z zdravnikom, če se med zdravljenjem z zdravilom Rilonacept Regeneron razvijejo simptomi okužbe, na primer:
 - zvišana telesna temperatura, ki traja več kot 3 dni, ali kakšni drugi simptomi, ki bi utegnili biti povezani z okužbo, na primer dolgotrajen kašelj, dolgotrajen glavobol ali lokalna rdečina, zvišana temperatura ali oteklina kože.

Če se pri vas razvije težka okužba, morate prekiniti zdravljenje z zdravilom Rilonacept Regeneron.

- **Alergijske reakcije.** Če se med zdravljenjem z zdravilom Rilonacept Regeneron pri vas razvijejo znaki alergijske (preobčutljivostne) reakcije (kot so stiskanje v prsnem košu, sopenje, težave z dihanjem, huda omotica ali omedlevica, otekanje ustnic ali izpuščaj med injiciranjem ali po njem), takoj prekinite uporabo zdravila Rilonacept Regeneron in povejte zdravniku.

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se pri 1 ali več bolnikih od 10 bolnikov)

- Reakcije na mestu injiciranja (kot so rdečina, oteklina, srbenje in modrica na mestu injekcije);
- okužbe zgornjih dihal;
- okužba sinusov;
- glavobol.

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se pri od 1 do 10 bolnikih od 100 bolnikov)

- Virusna okužba;
- bronhitis;
- okužbe kože, oči ali ušes;
- utrujenost;
- zvišan krvni tlak;
- pljučnica;
- okužba želodca/črevesa;
- omotica;
- rdečica;
- alergijska reakcija;
- anksioznost;
- nespečnost (insomnija).

Občasni neželeni učinki (pojavijo se pri od 1 do 10 bolnikih od 1.000 bolnikov)

- Meningitis;
- vnetje očesa (iritis).

Lahko nastanejo tudi spremembe koncentracije holesterola v krvi ali vaše krvne slike. Te bo spremljal vaš zdravnik.

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu.

5. Shranjevanje zdravila Rilonacept Regeneron

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na kartonski škatlici in etiketi vial za Uporabno do. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

Viale shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Po pripravi raztopine zdravila Rilonacept Regeneron je najbolje, če jo uporabite takoj, ker ne vsebuje konzervansa. Če je potrebno, lahko zdravilo hranite pri sobni temperaturi, a ga morate porabiti v 3 urah po mešanju.

Raztopina je viskozna, bistra in brezbarvna do blede rumena. Raztopino morate pred injiciranjem skrbno pregledati, ali ni obarvana in ali niso prisotni delci. Če je raztopina obarvana ali vsebuje delce, je ne smete uporabiti.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Rilonacept Regeneron

- Zdravilna učinkovina je rilonacept. Ena viala praška vsebuje 220 mg rilonacepta. Po rekonstituciji vsebuje en ml raztopine 80 mg rilonacepta.

- Pomožne snovi v prašku so glicin, argininijev klorid, histidin, histidinijev klorid monohidrat, polietilenglikol 3350 in saharoza. Vehikel je voda za injekcije.

Izgled zdravila Rilonacept Regeneron in vsebina pakiranja

- Zdravilo Rilonacept Regeneron je na voljo kot prašek za raztopino za injiciranje v stekleni viali. Prašek je bel do belkast.
- Vehikel je na voljo v 5-mililitrski viali iz prozorne plastike, ki vsebuje 5 ml vode za injekcije. Vehikel je brezbarvna tekočina.

Eno pakiranje vsebuje:

4 viale praška za raztopino za injiciranje
 4 viale vehikla
 8 trimililitrskih brizg za enkratno uporabo
 8 polpalčnih igel kalibra 27 za enkratno uporabo

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Regeneron UK Limited
 40 Bank Street
 E14 5DS London
 Velika Britanija

Izdelovalec

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Zdravilo je pridobilo tako imenovano »pogojno dovoljenje za promet«. To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o tem zdravilu in posodobila navodilo za uporabo, če bo potrebno.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

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

To navodilo za uporabo je na voljo v vseh uradnih jezikih EU/EGP na spletni strani Evropske agencije za zdravila.

NAVODILA ZA UPORABO ZDRAVILA RILONACEPT REGENERON PRAŠEK ZA RAZTOPINO ZA INJICIRANJE

Glejte tudi poglavje 3 »**Kako injicirati zdravilo Riloncept Regeneron**«.

Pred začetkom v celoti preberite ta navodila.

Kaj potrebujete:

V enem pakiranju zdravila Riloncept Regeneron so:

- 8 sterilnih 3-mililitrskih injekcijskih brizg za enkratno uporabo;
- 8 sterilnih igel za enkratno uporabo (27-G, polpalčnih);
- 4 viala praška zdravila Riloncept Regeneron;
- 4 viala sterilne vode (vehikel).

V pakiranje zdravila Riloncept Regeneron niso vključene naslednje potrebščine, ki jih boste dobili v lekarni:

- alkoholni robčki;
- blazinice iz gaze;
- vsebnik, odporen na vbode, za odstranjevanje uporabljenih igel, injekcijskih brizg in vial.

Za te potrebščine se obrnite na farmacevta.

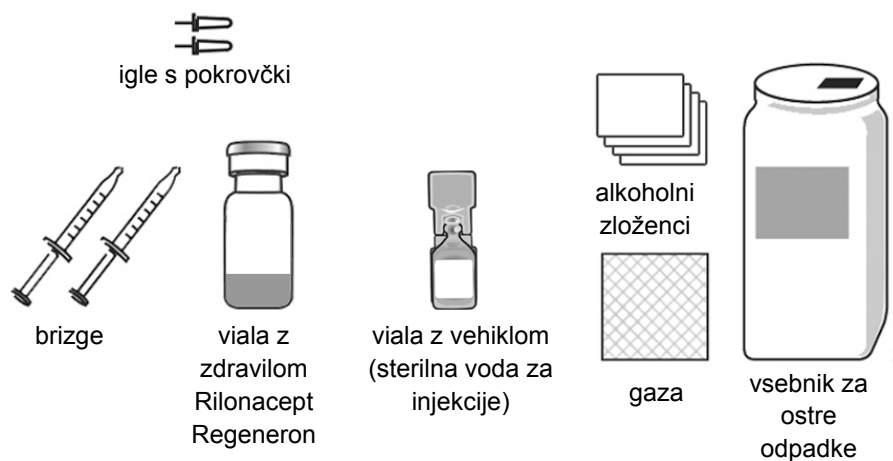
Splošna navodila pri injiciranju zdravila Riloncept Regeneron:

- Preverite rok uporabnosti (mesec in leto) na škatli in viali zdravila Riloncept Regeneron. Naveden je na oznaki viala in škatli za »Uporabno do«. Zdravila Riloncept Regeneron ne uporabljajte po datumu izteka roka uporabnosti. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.
- Z rokami se ne dotikajte igel in gumijastega zamaška na viali zdravila Riloncept Regeneron. Če se dotaknete gumijastega zamaška, ga očistite z neuporabljenim alkoholnim robčkom.
- Če se dotaknete igle ali pa se z iglo dotaknete katere koli druge površine, celotno injekcijsko brizgo zavržite v vsebnik, odporen na vbode, in postopek ponovno začnite z novo injekcijsko brizgo.
- Igel in injekcijskih brizg ne uporabite ponovno.
- Da sebe in druge zaščitite pred morebitnimi vbodi z iglo, je zelo pomembno, da po uporabi vsako iglo, pritrjeno na injekcijsko brizgo, zavržete v vsebnik, odporen na vbode. **Po uporabi igle ne pokrivajte s pokrovčkom.**

KORAK 1: Priprava na injiciranje

1. Temeljito si umijte roke.
2. Naslednje predmete položite na čisto in ravno površino (glejte sliko 1):
 - 2 sterilni trimililitrski brizgi za enkratno uporabo
 - ena se uporabi za dodajanje sterilne vode (vehikla) prašku zdravila Riloncept Regeneron
 - ena se uporabi za injiciranje
 - 2 sterilni igli za enkratno uporabo (27-G, pol palca):
 - ena se uporabi za dodajanje sterilne vode (vehikla) prašku zdravila Riloncept Regeneron
 - ena se uporabi za injiciranje
 - 1 vialo praška zdravila Riloncept Regeneron
 - 1 vialo sterilne vode (vehikla)

- 3 alkoholne zložence
- 1 kos gaze
- 1 vsebnik za odstranjevanje rabljenih igel, brizg in vial, odporen proti prebadanju



Slika 1

KORAK 2: Priprava viala s praškom zdravila Rilonacept Regeneron

1. Odloomite plastični pokrovček z viala zdravila Rilonacept Regeneron.
2. Očistite vrh viala zdravila Rilonacept Regeneron z novim, neuporabljenim alkoholnim zložencem, tako da obrišete okrog vrha v eno smer.
3. Odložite vialo.

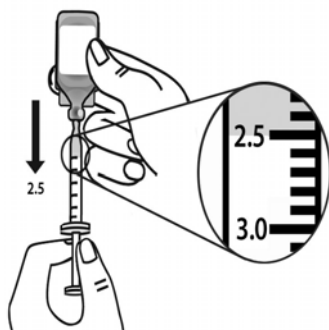
KORAK 3: Polnjenje injekcijske brizge s sterilno vodo za injekcije (vehiklom)

1. Odloomite plastični pokrovček na vrhu viala, ki vsebuje sterilno vodo za injekcije (vehikel).
2. Odprite ovoj, ki vsebuje iglo kalibra 27, tako da s potegom ločite označena dela. Položite iglo s pokrovčkom na čisto površino. Odprite ovoj, ki vsebuje brizgo, tako da s potegom ločite označena dela.
3. Pričrdite razkriti vrh viala s sterilno vodo na vrh brizge, tako da privijete brizgo na vialo s sterilno vodo (vehiklom) (glejte sliko 2).



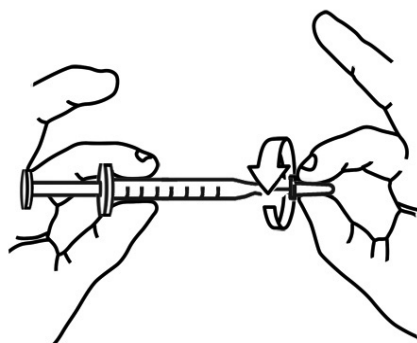
Slika 2

4. Primate vialo s sterilno vodo (vehiklom) z eno roko, brizgo pa z drugo. Previdno zasukajte vialo na glavo. Medtem ko držite brizgo v višini oči, počasi povlecite bat brizge nazaj do črte 2,5 ml, tako da se sterilna voda (vehikel) prenese iz vialo v injekcijsko brizgo (glejte sliko 3).



Slika 3

5. Odstranite vialo z brizge. Z eno roko držite brizgo, z drugo pa privijajte iglo kalibra 27 na vrh brizge, dokler se tesno ne prilega (glejte sliko 4).



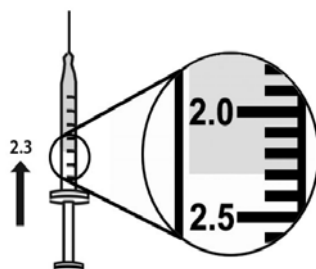
Slika 4

6. Obrnite brizgo, tako da igla gleda naravnost navzgor. Pokrovček za iglo povlecite popolnoma ravno navzgor. Medtem ne obračajte igle ali pokrovčka. Nalahno potrkajte po brizgi, da se zračni mehurčki dvignejo na vrh brizge (glejte sliko 5).



Slika 5

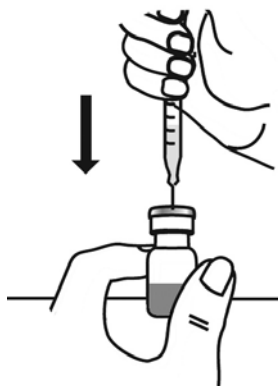
8. Injekcijsko brizgo in iglo obrnite popolnoma navzgor. Sterilna voda mora segati do črte 2,3 ml (glejte sliko 6). Če je v injekcijski brizgi več sterilne vode, potisnite bat injekcijske brizge, da iztisnete sterilno vodo, dokler ne sega do oznake za 2,3 ml.



Slika 6

KORAK 4: Raztapljanje praška zdravila Rilonacept Regeneron s sterilno vodo za injekcije (vehiklom)

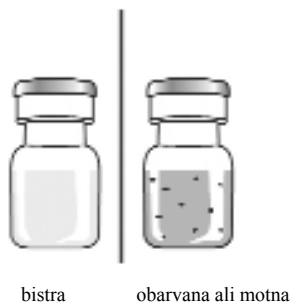
1. Z eno roko držite vialo s praškom zdravila Rilonacept Regeneron na trdni podlagi.
2. Z drugo roko vzemite brizgo s sterilno vodo (vehiklom) in počasi zabodite iglo naravnost navzdol skozi sredino gumijastega zamaška viala s praškom zdravila Rilonacept Regeneron. Bat brizge potisnite navzdol, da se sterilna voda (vehikel) pretoči v vialo (glejte sliko 7).



Slika 7

3. Potegnite brizgo in iglo iz zamaška in zavržite brizgo s pritrjeno iglo, in vialo s sterilno vodo (vehiklom) v vsebnik za ostre odpadke. Ne poskušajte nataktni pokrovčka igle nazaj na iglo.
4. Držite vialo, ki vsebuje mešanico praška in sterilne vode (vehikla), postrani (ne pokonci) s palcem in kazalcem na vrhu in dnu viala in hitro stresajte vialo naprej in nazaj (z ene strani na drugo) približno 1 minuto.
5. Položite vialo spet na mizo, kjer naj miruje približno 1 minuto.
6. Preverite, ali viala vsebuje delce ali kepice praška, ki so niso raztopili.
7. Če se prašek ni popolnoma raztopil, hitro stresajte vialo naprej in nazaj še 30 sekund. Nato naj viala približno 1 minuto miruje.
8. Ponavljajte korak 7, dokler se prašek popolnoma ne raztopi in je raztopina bistra.
9. Raztopljena raztopina zdravila Rilonacept Regeneron mora biti gosta, bistra tekočina, brezbarvna do blede rumene barve. Ne uporabite raztopine, če je drugačne barve ali je motna ali vsebuje majhne delce (glejte sliko 8).

POZOR: Če je raztopljeno zdravilo Rilonacept Regeneron spremenjene barve ali vsebuje delce, obvestite o tem lekarno.



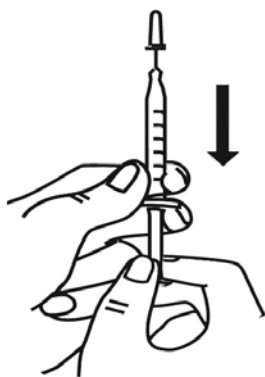
Slika 8

10. Najbolje je, da takoj po raztapljanju praška zdravila Rilonacept Regeneron v sterilni vodi (vehiklu) preidete na naslednji korak in injicirate zdravilo. Če je potrebno, lahko zdravilo hranite

pri sobni temperaturi (20 do 25 °C) največ 3 ure. Zdravilo Rilonacept Regeneron hranite na temnem.

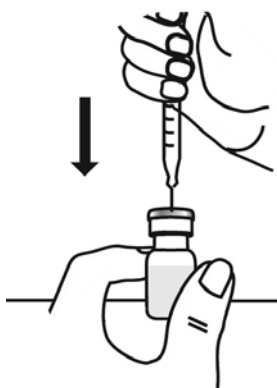
KORAK 5: Priprava injekcije

1. Držite vialo z raztopino na čvrsti površini in obrišite vrh vialo z novim alkoholnim zložencem.
2. Odprite omot z novo sterilno iglo za enkratno uporabo. Odprite omot z novo injekcijsko brizgo za enkratno uporabo. Iglo pritrdite na injekcijsko brizgo, ne da bi ob tem odstranili pokrovček za iglo.
3. Brizgo držite pokonci v višini oči. Medtem ko je pokrovček še nameščen, bat brizge povlecite nazaj do oznake, ki ustreza prostornini raztopine, ki vam jo je predpisal zdravnik, pri čemer brizgo napolnite z zrakom (glejte sliko 9).



Slika 9

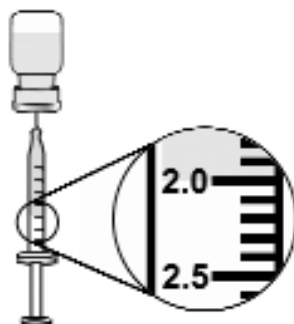
4. Odstranite pokrovček igle in pazite, da se ne boste dotaknili igle. Držite vialo na ravni površini in počasi zabodite iglo naravnost navzdol skozi zamašek. Potisnite bat navzdol in injicirajte ves zrak v vialo (glejte sliko 10).



Slika 10

5. Držite vialo v eni roki, brizgo pa v drugi in jo previdno zasukajte na glavo, tako da igla gleda naravnost navzgor. Držite vialo v višini oči.

6. Pazite, da bo konica igle v tekočini, in počasi povlecite bat nazaj do oznake na brizgi, ki je enaka količini zdravila, ki vam ga je predpisal zdravnik (glejte sliko 11).



Slika 11

7. Potrkajte po brizgi, da se bodo zračni mehurčki dvignili na vrh brizge. Potem pa počasi in previdno potisnite bat tako, da zrak potisnete skozi iglo.
8. Prepričajte se, da imate v brizgi toliko zdravila, kot vam ga je predpisal zdravnik.
9. Zavržite vialo v vsebnik za ostre odpadke, tudi če je v viali še nekaj zdravila. Nobene vialo zdravila Rilonacept Regeneron ne uporabite več kot enkrat.
10. Držite brizgo in iglo, pripravljeno na injiciranje, v roki. Ne dotaknite se igle z rokami in ne dovolite, da bi se igla dotaknila katerekoli površine. Nadaljujte z injiciranjem, kot je opisano spodaj v koraku 6.

KORAK 6: Dajanje injekcije

1. Zdravilo Rilonacept Regeneron se injicira v tkivo neposredno pod plastmi kože. Ni mišljeno, da bi šla v kako mišico, veno ali arterijo.

Kam injicirati

Vsakič morate injicirati na drugo mesto, da bo vaša koža ostala zdrava.

Spreminjanje mest injiciranja pomaga preprečevati draženje in omogoča zdravilu, da se bolje absorbira. Vsa vprašanja, ki jih imate o menjavi mest injiciranja, zastavite zdravniku.

- Ne injicirajte v kožo, ki je občutljiva, trda ali rdeča. Če je predel občutljiv ali je na otip zatrdel, izberite za injekcijo drugo mesto, dokler občutljivost ali zatrdlina ne izgine.
- Obvestite zdravnika o morebitnih kožnih reakcijah, vključno z rdečino, oteklino ali zatrdlino kože.

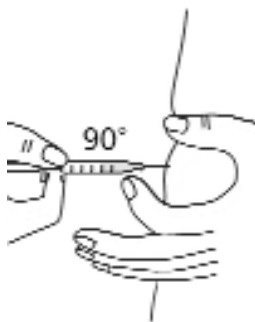
- Predeli, kamor lahko injicirate zdravilo Rilonacept Regeneron, vključujejo levo in desno stran trebuha in levo in desno stegno. Če vam daje injekcijo kdo drug, lahko za injekcijo uporabi tudi nadlaket (glejte sliko 12):

(Ne injicirajte v 5-centimetrski predel okrog popka.)

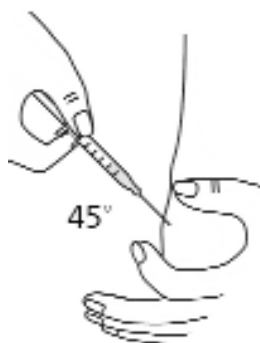


Slika 12

2. Izberite predel za injekcijo. Predel očistite, tako da ga s krožnim gibom obrišete z novim alkoholnim zložencem. Začnite sredi mesta injiciranja in se pomikajte navzven. Počakajte, da se alkohol popolnoma posuši. Pred injiciranjem se tega predela ne dotikajte več.
3. Držite brizgo v eni roki, kot bi držali svinčnik.
4. Z drugo roko na predelu kože, ki ste ga očistili, nežno naredite kožno gubo za injiciranje.
5. S hitrim in kratkim gibom zapičite iglo naravnost v kožo (pod kotom 90°) (glejte sliko 13a). Tačas ko potiskate iglo v kožo, ne pritiskajte bata. Pri majhnih otrocih ali osebah, ki imajo malo maščobe pod kožo, boste mogoče morali držati brizgo in iglo pod kotom 45° (glejte sliko 13b).



Slika 13a (odrasli)



Slika 13b (majhni otroci, suhi bolniki)

6. Ko je igla do konca v koži, spustite kožno gubo, ki ste jo držali.
7. S prosto roko primite brizgo blizu spodnjega dela. Previdno potegnite bat navzven. Če se v brizgi pojavi kri, je igla vstopila v žilo. Potegnite iglo ven in brizgo z iglo zavržite. Spet začnite s 'KORAK 1: Priprava na injiciranje' in uporabite nove potrebščine.
8. Če se kri ne pojavi, počasi in enakomerno vbrizgajte vse zdravilo v brizgi in potisnite bat do konca navzdol. Injiciranje celotnega odmerka lahko traja do 30 sekund.
9. Povlecite iglo iz kože in nekaj sekund držite kos sterilne gaze na mestu injiciranja.
10. Ne natikajte pokrovčka nazaj na iglo. Zavržite vialo, uporabljene brizge in igle v vsebnik za ostre odpadke. Vsebnika ne smete reciklirati ali uporabiti še enkrat. Ne zavržite vial, igel ali brizg skupaj z gospodinjskimi odpadki.
11. Vsebnik za ostre odpadke shranjujte nedosegljiv otrokom. Ko je vsebnik poln do približno dveh tretjin, ga zavržite, kot vam je naročil vaš zdravnik ali farmacevt.
12. Rabljene alkoholne zložence lahko zavržete z gospodinjskimi odpadki.

--

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju in so na voljo kot brošura, ki se odtrga:

Indikacija

Zdravilo Rilonacept Regeneron je indicirano za zdravljenje s kriopirinom povezanih periodičnih sindromov (CAPS) s težkimi simptomi, vključno s familiarnim avtoinflammatorym sindromom zaradi mraza (FCAS) in Muckle-Wellsovim sindromom (MWS), pri odraslih in otrocih, starih 12 let ali več.

Odmerjanje

Odrasli

Zdravljenje pri odraslih naj se uvede s polnitvenim odmerkom 320 mg. Odmerjanje naj se nadaljuje z injekcijo 160 mg enkrat tedensko. Zdravilo Rilonacept Regeneron naj se ne daje pogosteje kot enkrat na teden.

Otroci (stari 12 do 17 let)

Zdravljenje naj se uvede s polnitvenim odmerkom 4,4 mg/kg, do največ 320 mg. Odmerjanje naj se nadaljuje z injekcijo 2,2 mg/kg enkrat na teden, do največ 160 mg (glejte preglednico 1). Odmerjanje pri otrocih je treba prilagajati otrokovi rasti. Bolniku ali negovalcu je treba svetovati, naj se pred prilagajanjem odmerka pogovori z lečečim zdravnikom. Izkušnje pri otrocih so omejene. V kliničnem programu za CAPS so zdravili 8 mladostnikov, starih 12-17 let, do 18 mesecev.

Otroci (stari do 12 let)

O uporabi zdravila Rilonacept Regeneron pri otrocih s CAPS, mlajših od 12 let, podatkov ni na voljo, zato ga v tej starostni skupini otrok ne priporočajo.

Starejši bolniki (stari 65 let ali več)

Podatki, ki so na voljo, kažejo, da prilagajanje odmerka zaradi višje starosti ni potrebno. Vendar so klinične izkušnje pri bolnikih, starejših od 65 let, omejene, zato priporočamo previdnost.

Okvare ledvic

Pri bolnikih z blago, zmerno ali težko ledvično okvaro ali končno ledvično odpovedjo ni potrebno prilagajanje odmerka. Vendar so klinične izkušnje pri takih bolnikih omejene.

Okvare jeter

Pri bolnikih z okvarami jeter zdravila Rilonacept Regeneron niso proučevali.

Način uporabe

Zdravilo Rilonacept Regeneron je namenjeno samo za subkutano uporabo. Ni namenjeno za intravensko ali intramuskularno uporabo.

Polnitveni odmerek za odrasle je treba dati v obliki dveh 2-mililitrskih subkutanih injekcij (skupaj 320 mg rilonacepta) istega dne na različnih mestih. Poznejše odmerke dajemo v obliki 2-mililitrske (160 mg rilonacepta) subkutane injekcije enkrat na teden.

Otrokom dajemo odmerek v obliki ene ali dveh (za polnitveni odmerek) subkutanih injekcij, največji volumen ene injekcije ne sme preseči 2 ml.

Zaradi prikladnosti so v spodnji preglednici 1 navedeni ustrezni volumni tedenskih injekcij pri pediatričnih bolnikih.

Preglednica 1: Volumen odmerka (po rekonstituciji) zdravila Rilonacept Regeneron glede na telesno maso pri otrocih, starih 12-17 let

Razpon telesne mase (kg)	Volumen odmerka (ml)
23,6 do 27,2	0,7
27,3 do 30,8	0,8
30,9 do 34,4	0,9
34,5 do 38,1	1
38,2 do 41,7	1,1
41,8 do 45,4	1,2
45,5 do 49,0	1,3
49,1 do 52,6	1,4
52,7 do 56,3	1,5
56,4 do 59,9	1,6
60,0 do 63,5	1,7
63,6 do 67,2	1,8
67,3 do 70,8	1,9
70,9 ali več	2

Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

Viale shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Če je potrebno, lahko po rekonstituciji zdravilo hranite pri sobni temperaturi, a ga morate porabiti v treh urah po rekonstituciji, ker ne vsebuje konzervansa.

Navodila za rekonstitucijo in uporabo

Navodila za rekonstitucijo

Pred uporabo je treba zdravilo Rilonacept Regeneron v prašku z aseptično metodo rekonstituirati z 2,3 ml vehikla (voda za injekcije).

2,3 ml vehikla povlecite iz vial z vehiklom, ki je neposredno priložena trimililitrski brizgi, in jo nato s polpalčno iglo kalibra 27 injicirajte v vialo s praškom za rekonstitucijo (da boste dobili končni rekonstituirani volumen 2,75 ml). Nato iglo in brizgo, ki ste ju uporabili za rekonstitucijo z vehiklom, zavrzite in ju ne uporabite za subkutane injekcije. Po dodatku vehikla morate rekonstituirati vsebino vial, tako da vialo približno eno minuto stresate in jo nato pustite eno minuto stati. Nastale raztopine z 80 mg/ml je dovolj, da lahko iz nje povlečete volumen do 2 ml za subkutano aplikacijo.

Rekonstituirana raztopina je viskozna, bistra in brezbarvna do bledorumena. Pred injiciranjem morate rekonstituirano raztopino skrbno pregledati, ali ni obarvana in ali niso prisotni delci. Če je raztopina obarvana ali vsebuje delce, je ne smete uporabiti.

Navodila za uporabo

Z aseptično metodo povlecite priporočeni volumen odmerka do 2 ml (160 mg) raztopine z novo polpalčno injekcijsko iglo kalibra 27, pritrjeno na novo trimililitrsko brizgo za subkutano injekcijo.

Mesta za subkutano injekcijo, na primer trebuh, stegno ali nadlaket, morate menjavati. Nikoli ne smete dati injekcije v modrico ali predele, ki so rdeči, občutljivi ali trdi.

Bolnik ali negovalec naj prvič injicira zdravilo Rilonacept Regeneron pod vodstvom usposobljenega zdravstvenega delavca. Da si bodo bolniki pozneje lahko zdravilo samoinjicirali, morajo dobiti ustrezna navodila za pravilno tehniko injiciranja, zdravnik pa mora preveriti njihovo sposobnost za uporabo te tehnike.

Odstranjevanje

Vsak viala se sme uporabiti samo za enkratni odmerek. Potem ko iz viala povlečete raztopino, vialo zavrzite.

Bolnike ali njihove negovalce je treba poučiti o ustreznem postopku odstranjevanja vial, igel in brizg.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet