

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ARCALYST 80 mg/ml proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Proszek jest biały do prawie białego.

Rozpuszczalnik jest przezroczystym bezbarwnym roztworem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

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

Dawkowanie

Dorośli

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

Populacja pediatryczna (od 12 do 17 lat)

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

Populacja pediatryczna (do 12 lat)

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

Pacjenci w podeszłym wieku (65 lat lub więcej)

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Sposób podawania

ARCALYST jest przeznaczony wyłącznie do podawania podskórnego. Produkt leczniczy nie jest przeznaczony do podawania dożylnego ani domięśniowego. Dodatkowe instrukcje dotyczące przygotowania i podawania, patrz punkt 6.6.

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

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

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

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

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

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na ryloncept lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Aktywne, ciężkie zakażenia (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Poważne zakażenia

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

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

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

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

Niezalecane połączenia leków

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

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

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

Nadwrażliwość

Nie obserwowano reakcji nadwrażliwości związanych z leczeniem produktem leczniczym ARCALYST w początkowym programie badań klinicznych. Jeśli jednak wystąpi reakcja nadwrażliwości, należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego ARCALYST i rozpocząć odpowiednie leczenie.

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

Immunogenność

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

Neutropenia

Neutropenia (bezwzględna liczba neutrofilów $< 1,5 \times 10^9/l$) była często obserwowana przy podawaniu innych leków hamujących IL-1 w populacji pacjentów (reumatoidalne zapalenie stawów) innej niż z CAPS. Neutropenia była często obserwowana u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (stosowanie nie zatwierdzone), którym podawano produkt leczniczy ARCALYST podskórnie w trakcie badań klinicznych. U żadnego z tych pacjentów nie wystąpiła poważna infekcja związana z neutropenią. Chociaż neutropenia nie była zbyt często obserwowana u pacjentów z CAPS, przebadano

niewielką liczbę pacjentów. Nie należy rozpoczynać leczenia pacjentów z neutropenią produktem leczniczym ARCALYST. Zaleca się oznaczenie liczby neutrofilii przed rozpoczęciem leczenia, po 1 do 2 miesięcy i następnie okresowo podczas otrzymywania produktu leczniczego ARCALYST. Jeśli u pacjenta pojawi się neutropenia, należy często kontrolować bezwzględną liczbę neutrofilii i rozważyć wstrzymanie leczenia.

Nowotwory

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

Szczepionki

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

Zmiany w profilu lipidowym

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

Mutacje w genie NLRP3

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

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

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

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

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

Brak danych dotyczących wpływu żywych szczepionek lub wtórnej transmisji zakażeń poprzez żywe szczepionki u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy ARCALYST. W związku z tym nie należy podawać żywych szczepionek łącznie z produktem leczniczym ARCALYST, chyba że korzyści znacznie przewyższają istniejące ryzyko. Jeżeli istnieje konieczność podania żywych szczepionek po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym ARCALYST, zaleca się odczekanie przynajmniej 6 tygodni od momentu ostatniego wstrzyknięcia produktu leczniczego ARCALYST i podanie szczepionki przed kolejną dawką (patrz punkt 4.4).

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania rylonceptu u kobiet w ciąży. Badania dotyczące toksycznego wpływu na reprodukcję prowadzone na zwierzętach nie wykazały wpływu

produktu na płodność i morfologię płodu. Badania na ciężarnych małpach wykazały jednak zmniejszone stężenia estrogenu (patrz punkt 5.3). Zagrożenie dla płodu/matki nie jest znane. Kobiety powinny stosować skuteczne metody antykoncepcyjne podczas leczenia produktem leczniczym ARCALYST oraz przez kolejne 6 tygodni po podaniu ostatniej dawki. W związku z tym, kobiety w ciąży oraz kobiety, które chciałyby zajść w ciążę powinny być leczone wyłącznie po dokładnej ocenie korzyści i ryzyka.

Laktacja

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

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

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

4.8 Działania niepożądane

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

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

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

Tabela 2: Reakcje niepożądane występujące podczas stosowania produktu leczniczego ARCALYST u pacjentów z CAPS.

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

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

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

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

Poważne zakażenia

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

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

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

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

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

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

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

Immunogenność

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

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

Zmiany w parametrach lipidowych

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

4.9 Przedawkowanie

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

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

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory interleukin, kod ATC: L04AC04

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

Mechanizm działania

Ryloncept jest dimerycznym białkiem fuzyjnym, składającym się z domeny łączącej ligand zewnątrzkomórkowej części ludzkiego receptora interleukiny-1 typu I (IL-1RI) i pomocniczego białka receptora IL-1 (IL-1RAcP) połączonego liniowo z częścią Fc ludzkiego przeciwciała IgG1.

Ryloncept przyłącza się do cytokiny IL-1 i blokuje jej aktywność, wiążąc zarówno IL-1 β jak i IL-1 α , które są głównymi cytokinami prozapalnymi, biorącymi udział w wielu chorobach zapalnych. Ryloncept wiąże również endogennego antagonistę receptora IL-1 (IL-1ra), jednakże ze słabszym powinowactwem niż dla IL-1 β lub IL-1 α .

Efekty farmakodynamiczne

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

Dane kliniczne

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

* $p < 0.0001$, porównanie rytonacept vs. placebo

** $p < 0.001$, , porównanie rytonacept vs. placebo,

NI = nieistotne

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

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

Grupa	Grupa wiekowa (zakres)	Diagnoza	Średnia wartość początkowa punktacji objawów kluczowych	Średnia wartość punktacji objawów kluczowych w 24 tygodniu	Zmniejszenie w stosunku do wartości początkowej
Dorośli włączeni do badania w części A	18 - <65 (24, 63)	FCAS n=31	2,9	0,7	75,9%
	≥ 65 (67, 78)	FCAS n=10	2,4	0,4	77,3%
	18 - <65 (22, 45)	MWS n=3	3,3	0,2	90,5%
Dorośli włączeni bezpośrednio do przedłużenia badania otwartego	18 - <65 (18, 56)	FCAS n=8	2,3	0,2	93,0%
Osoby w wieku młodzieńczym włączone bezpośrednio do przedłużenia badania otwartego	13	FCAS	2,4	0,4	85,6%
	15	FCAS	0,3	0,0	100%
	16	FCAS	2,8	0,0	100%
	13	FCAS/MWS	0,7	0,0	95,7%

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

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

Tabela 5: Farmakokinetyczne właściwości rylonaceptu w stanie stacjonarnym¹.

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

¹ Na podstawie modelowania farmakokinetyczne w populacji

² Przedstawione są wartości pochodne.

Szczególne grupy pacjentów

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

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

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek

Glicyna

Argininy chlorowodorek

Histydyna

Histydyny chlorowodorek jednowodny

Makrogol 3350

Sacharoza

Rozpuszczalnik

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

Fiolka

2 lata

Rozcieńczony roztwór

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

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

Przechowywać fiołki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

W celu zapoznania się z warunkami przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka z proszkiem

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

Fiolka z rozpuszczalnikiem

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

Każde opakowanie zawiera

4 fiołki z proszkiem do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań

4 fiołki rozpuszczalnika

8 strzykawk jednorazowego użytku po 3 ml

8 igieł 12,7 x 40 mm jednorazowego użytku

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Instrukcje dotyczące przygotowania leku

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

Z fiolki z rozpuszczalnikiem należy pobrać 2,3 ml rozpuszczalnika bezpośrednio do strzykawki 3 ml i używając igły 12,7 x 40 mm wstrzyknąć do fiolki z proszkiem, celem rozpuszczenia. Igłę i strzykawkę używane podczas rozpuszczania należy wyrzucić. Nie należy ich używać do wstrzyknięć podskórnych. Po dodaniu rozpuszczalnika zawartość fiolki należy rozpuścić, wstrząsając fiolką w ciągu około 1 minuty i następnie odstawić fiolkę na 1 minutę. Otrzymuje się roztwór 80 mg/ml w ilości wystarczającej, aby pobrać objętość do 2 ml w celu podania podskórnego.

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

Instrukcja dotycząca podawania leku

W warunkach jałowych należy nabrać zalecaną objętość dawki (do 2 ml; 160 mg) nową igłą 12,7 x 40 mm połączoną z nową 3 ml strzykawką do wstrzyknięć podskórnych.

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

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

Usuwanie leku

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

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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

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

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

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA SUBSTANCJI BIOLOGICZNIE CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE
SERII**
- B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO
OBROTU**
- C. SZCZEGÓLNE OBOWIĄZKI DO SPEŁNIENIA PRZEZ
PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY
POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

A. WYTWÓRCA SUBSTANCJI BIOLOGICZNIE CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy substancji biologicznie czynnej

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

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

• KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

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

• WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

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

Informacja dla lekarzy powinna zawierać informacje kluczowe dotyczące:

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

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

- **INNE WARUNKI**

System nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii

Podmiot odpowiedzialny musi zagwarantować, że system nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, opisany w wersji 2 przedstawionej w Module 1.8.1. wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego, został wdrożony i funkcjonuje przed skierowaniem produktu leczniczego na rynek oraz w czasie, gdy produkt jest dostępny na rynku.

Plan zarządzania ryzykiem

Podmiot odpowiedzialny zobowiązuje się do przeprowadzenia badań i dodatkowych działań dotyczących monitorowania bezpieczeństwa stosowania, wyszczególnionych w planie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, zgodnie z wersją 2 planu zarządzania ryzykiem (RMP) z dnia 13 marca 2009 r. przedstawioną w Module 1.8.2 wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego, oraz we wszelkich późniejszych aktualizacjach RMP zatwierdzonych przez CHMP.

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

Zaktualizowany plan zarządzania ryzykiem należy ponadto dołączyć:

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

C. SZCZEGÓLNE OBOWIĄZKI DO SPEŁNIENIA PRZEZ PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu powinien przeprowadzić następujący program badań w wyznaczonym czasie, wyniki badań są podstawą rocznego oszacowania profilu korzyść/ryzyko.

Obszar	Opis	Data dostarczenia
Szczególne obowiązki kliniczne 1	<p>Zgłaszający jest zobowiązany do regularnego dostarczania danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności do Rejestru Głównego, zarówno dla dorosłych jak i dla dzieci. Fakt, że ograniczona liczba pacjentów w wieku dziecięcym została włączona do badania klinicznego, w połączeniu z faktem, że nie są dostępne dane dotyczące wpływu długofalowej supresji IL-1β, jest punktem do rozważenia w zakresie sierocej natury schorzenia. Zgłaszający będzie musiał zaproponować plan zbierania danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności u dzieci z Rejestru. W szczególności dotyczy to ryzyka zakażenia i możliwego upośledzenia reakcji immunologicznej, takiej jak odpowiedź na szczepionkę, oraz wzrostu.</p> <p>Dodatkowo, zgłaszający jest zobowiązany do oceny przypadków dla których występuje spadek skuteczności, w celu ustalenia, czy dzieje się to na skutek zmian farmakokinetyczno-farmakodynamicznych (PK/PD) w czasie, czy też powstawania przeciwciał.</p> <p>Zgłaszający jest zobowiązany do dostarczania uzupełnień dotyczących rekrutacji i jakichkolwiek pośrednich wyników, łącznie z raportem PSUR.</p> <p>Pacjenci powinni być włączani do rejestru do momentu spełnienia obu kryteriów klinicznych: 5 lat okresu rekrutacji oraz włączenie 200 pacjentów.</p>	Z raportem PSUR
Szczególne obowiązki kliniczne 2	Wymagane są dalsze dane dotyczące ekspozycji w stanie równowagi PK (AUC, C _{max} , C _{min} w stanie równowagi), w szczególności dla pacjentów w wieku dziecięcym. Zgłaszający jest zobowiązany do przeprowadzenia badań nad farmakokinetyką u dzieci.	01 lipiec 2011

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

TEKTUROWE PUDEŁKO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

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

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań.

Zawiera:

- 4 fiolki z proszkiem zawierające po 220 mg rylonaceptu
- 4 fiolki z 5 ml rozpuszczalnika
- 8 strzykawk jednorazowego użytku po 3 ml
- 8 igieł 12,7 x 40 mm jednorazowego użytku

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

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

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

Produkt leczniczy przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

Przechowywać fiołki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

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

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

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

Zaakceptowano uzasadnienie braku podania informacji brajlem

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**ETYKIETKA FIOŁKI Z PROSZKIEM****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

ARCALYST 80 mg/ml proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań
rylonacept

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

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

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań.
rylonacept 220 mg

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

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

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

Produkt leczniczy przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

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

13. NUMER SERII

Lot

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Zaakceptowano uzasadnienie braku podania informacji brajlem

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA ROZPUSZCZALNIKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Rozpuszczalnik do produktu leczniczego ARCALYST.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem produktu leczniczego.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

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

5 ml

6. INNE

Woda do wstrzykiwań.

B. ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

ARCALYST 80 mg/ml proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań rylonacept

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Spis treści ulotki:

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

1. CO TO JEST ARCALYST I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

ARCALYST jest stosowany w leczeniu dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej z ciężkimi objawami rodzinnej zimnej pokrzywki (ang. *familial cold auto-inflammatory syndrome* – FCAS) i zespołu Muckle-Wellsa (ang. *Muckle-Wells syndrome* – MWS).

ARCALYST pomaga zmniejszać stan zapalny i nasilenie objawów choroby, takich jak wysypka, ból stawów, gorączka i zmęczenie.

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

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

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU ARCALYST

Kiedy nie stosować leku ARCALYST

- jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na rylonacept lub którykolwiek z pozostałych składników leku ARCALYST (wymienione w punkcie 6, „Co zawiera ARCALYST”);
- jeśli u pacjenta występuje czynna, ciężka infekcja.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując ARCALYST

Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent

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

- ma oznaki reakcji alergicznej, takie jak trudności z oddychaniem, nudności, zawroty głowy, wysypka skórna, kołatanie serca lub niskie ciśnienie krwi.

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

Stosowanie leku ARCALYST z innymi lekami

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

W szczególności należy powiedzieć lekarzowi o stosowanych lekach, zawierających następujące substancje czynne:

- inhibitory czynnika martwicy nowotworów
- inne leki blokujące interleukinę 1
- wszelkie inne leki stosowane w przewlekłych chorobach. Lek ARCALYST może wpływać na przemianę niektórych leków w wątrobie, takich jak warfaryna. Lekarz może uznać za konieczne wykonanie dodatkowych badań i dostosować dawkę tych leków.

Ciąża i karmienie piersią

- Zaleca się, aby w czasie stosowania leku ARCALYST i w okresie do sześciu tygodni po ostatnim leczeniu nie zachodzić w ciążę i stosować odpowiednie środki antykoncepcyjne. Ważne jest, aby poinformować lekarza o ciąży lub o planowanej ciąży. Lekarz prowadzący wyjaśni możliwe ryzyko wynikające ze stosowania leku ARCALYST w czasie ciąży.
- Nie wiadomo, czy lek ARCALYST przenika do mleka kobiecego. Przed karmieniem piersią lekarz prowadzący wyjaśni możliwe ryzyko wynikające ze stosowania leku ARCALYST.

ARCALYST nie był badany u kobiet w ciąży.

Leku ARCALYST nie należy stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Nie jest znane bezpieczeństwo leku ARCALYST u kobiet karmiących piersią. Przed zastosowaniem leku ARCALYST w okresie karmienia piersią należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

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

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

3. JAK STOSOWAĆ LEK ARCALYST

ARCALYST należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

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

Dorośli (w tym osoby w podeszłym wieku)

Początkowa dawka wynosi 320 mg (co odpowiada 2 wstrzyknięciom po 2 ml roztworu każde), podana w jednym dniu w 2 różne miejsca, po której podaje się raz na tydzień dawkę podtrzymującą wynoszącą 160 mg (1 wstrzyknięcie po 2 ml).

Młodzież (w wieku od 12 do 17 lat)

Zalecana dawka leku zależy od masy ciała pacjenta. Początkowa dawka to 4,4 mg/kg masy ciała, maksymalnie 320 mg, podana jako jedno lub dwa wstrzyknięcia. Następnie należy podawać dawkę podtrzymującą 2,2 mg/kg, maksymalnie 160 mg, raz na tydzień, w tym samym dniu tygodnia. W obu przypadkach lekarz wyliczy odpowiednią objętość roztworu do wstrzyknięcia. W miarę wzrostu dziecka może być konieczne dostosowanie dawki leku ARCALYST. Przed jakąkolwiek zmianą dawki należy skontaktować się z lekarzem.

Jak wstrzykiwać ARCALYST

ARCALYST jest wstrzykiwany pod skórę (podskórnie). Pierwsze wstrzyknięcie leku ARCALYST powinno się odbyć pod nadzorem wykwalifikowanego pracownika opieki zdrowotnej. Pacjent lub jego opiekun powinien zostać przeszkolony, jak rozpuścić proszek, nabrać odpowiednią dawkę i wstrzyknąć lek. Szczegółowe informacje zamieszczono na końcu tej ulotki.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku ARCALYST

Dotychczas nie zgłoszono przypadku przedawkowania leku. W razie możliwego przedawkowania leku, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.

Pominięcie zastosowania leku ARCALYST

W przypadku pominięcia dawki i przypomnienia sobie o tym po kilku dniach, należy przyjąć dawkę tak szybko, jak to możliwe. Kolejną dawkę należy przyjąć w następnym planowym terminie. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, ARCALYST może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy natychmiast powiadomić lekarza, jeśli podczas stosowania leku ARCALYST wystąpi którekolwiek z następujących działań niepożądanych:

- **Poważne zakażenie.** Należy natychmiast powiadomić lekarza, jeśli pojawią się objawy zakażenia podczas leczenia lekiem ARCALYST, takie jak przedłużająca się gorączka (tj. gorączka trwająca ponad 3 dni) i inne objawy związane z infekcją, takie jak przedłużający się kaszel, przedłużający się ból głowy, miejscowe zaczerwienienie, uczucie ciepła lub opuchlizna skóry.
Należy odstawić ARCALYST, jeśli rozwinie się ciężka infekcja.
- **Reakcja alergiczna.** Jeśli wystąpią objawy reakcji alergicznej (nadwrażliwość) podczas stosowania leku ARCALYST (na przykład wysypka, obrzęk twarzy, trudności w oddychaniu), należy natychmiast powiadomić lekarza.

Częstość występowania możliwych działań niepożądanych określono następująco:

- bardzo często: występuje u 1 lub więcej na 10 użytkowników,
- często: występuje u od 1 do 10 na 100 użytkowników,
- niezbyt często: występuje u od 1 do 10 na 1 000 użytkowników,
- rzadko: dotyczy od 1 do 10 na 10 000 użytkowników,
- bardzo rzadko: występuje u mniej niż 1 na 10 000 użytkowników,
- częstość nieznana: nie może być określona na podstawie dostępnych danych.

Bardzo częste działania niepożądane

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia, obejmujące zaczerwienienie, opuchnięcie, świąd i zasinienie w miejscu wstrzyknięcia. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia w większości są łagodne i ustępują po jednym do dwóch dni.

Zakażenia górnych dróg oddechowych

Zakażenia zatok
Ból głowy

Częste działania niepożądane

Zakażenia wirusowe
Zapalenie oskrzeli
Zakażenia skóry, oczu oraz ucha
Zmęczenie
Podwyższone ciśnienie krwi
Zapalenie płuc
Zakażenie żołądka/jelit
Zawroty głowy
Zaczerwienienie
Reakcje alergiczne
Niepokój
Bezsenna

Niezbyt częste działania niepożądane

Zapalenie opon mózgowych
Zapalenie tęczówki

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

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK ARCALYST

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku ARCALYST po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i etykiecie fiolki po napisie: termin ważności (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

Przechowywać fiolki w zewnętrznym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

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

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

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek ARCALYST

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

Jak wygląda lek ARCALYST i co zawiera opakowanie

Lek ARCALYST jest dostępny jako proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań. Proszek jest w kolorze białym do prawie białego, a rozpuszczalnik jest bezbarwną cieczą.

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

Rozpuszczalnik: 5 ml przezroczysta plastikowa (LDPE) fiolka zawierająca 5 ml wody do wstrzykiwań.

Każde opakowanie zawiera:

- 4 fiolki z proszkiem do roztworu do wstrzykiwań
- 4 fiolki rozpuszczalnika
- 8 strzykawk jednorazowego użytku po 3 ml
- 8 igieł 12,7 x 40 mm jednorazowego użytku

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

Data zatwierdzenia ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

Instrukcja użytkowania

KROK 1: Przygotowanie do wstrzyknięcia.

1. Należy dokładnie umyć ręce wodą z mydłem i osuszyć czystym ręcznikiem.
2. Przed wykonaniem każdego wstrzyknięcia należy przygotować na czystym stole lub innej płaskiej powierzchni następujące przedmioty (patrz Rysunek 1):
 - 2 jałowe strzykawki jednorazowego użytku o pojemności 3 ml z podziałką co 0,1 ml (patrz Rysunek 2):
 - jedna potrzebna do rozpuszczenia (odtworzenia) leku ARCALYST
 - jedna potrzebna do wykonania wstrzyknięcia
 - 2 jałowe igły jednorazowego użytku (12,7 x 40 mm)
 - jedna potrzebna do rozpuszczenia (przygotowania) leku ARCALYST
 - jedna potrzebna do wykonania wstrzyknięcia
 - 1 fiolka leku ARCALYST proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań
 - 1 fiolka rozpuszczalnika (woda do wstrzykiwań)

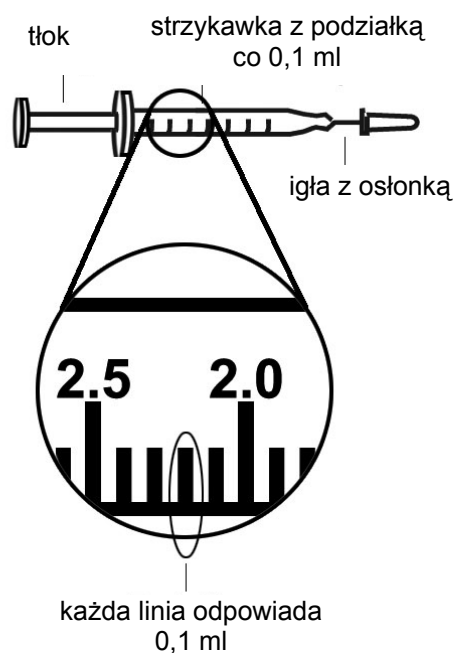
Potrzebne będą także (nie dostarczone z lekiem):

- 2 waciki nasączone alkoholem
- 1 gazik 5x5 cm
- 1 odporny na przekłucie pojemnik na zużyte igły, strzykawki i fiolki

Należy zaopatrzyć się w te środki pomocnicze w aptece.



Rysunek 1



Rysunek 2

- Nie wolno dotykać rękami igieł ani gumowego korka fiolki z lekiem ARCALYST. Po dotknięciu gumowego korka należy przetrzeć go wacikiem z alkoholem.
- Po dotknięciu igły, lub gdy igła dotknęła jakiegokolwiek powierzchni, należy wyrzucić całą strzykawkę do odpornego na przekłucie pojemnika i zacząć od początku, używając nowej strzykawki.
- Nie wolno używać ponownie igieł i strzykawek.
- Aby chronić siebie i innych przed zakłuciem igłą, należy od razu po użyciu wyrzucać każdą strzykawkę połączoną z igłą do odpornego na przekłucie pojemnika. Nie nakładać osłonek na igłę.

KROK 2: Przygotowanie fiolki z lekiem ARCALYST

1. Należy sprawdzić termin ważności na opakowaniu leku ARCALYST. Nie stosować leku ARCALYST po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie fiolki i kartonowym opakowaniu po terminie ważności (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.
2. Usunąć ochronne plastikowe nakrycie fiolki z lekiem ARCALYST.
3. Przetrzeć wacikiem z alkoholem górną część fiolki z lekiem ARCALYST, pocierając w jednym kierunku wokół górnej części.
4. Odłożyć fiolkę na bok.

KROK 3: Przygotowanie fiolki z rozpuszczalnikiem

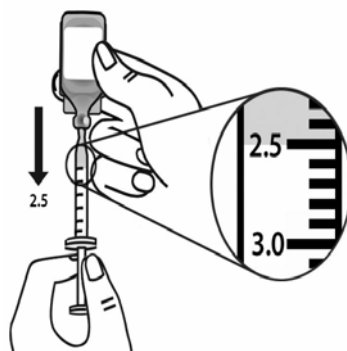
1. Odłamać plastikową końcówkę od górnej części fiolki z rozpuszczalnikiem (woda do wstrzykiwań).
2. Otworzyć opakowanie z igłą 12,7 x 40 mm odciągając od siebie końcówki. Położyć igłę w osłonce na czystej powierzchni. Otworzyć opakowanie ze strzykawką odciągając od siebie końcówki.

3. Połączyć odkrytą górną część fiolki z rozpuszczalnikiem z końcówką strzykawki, wciskając ruchem obrotowym (patrz Rysunek 3).



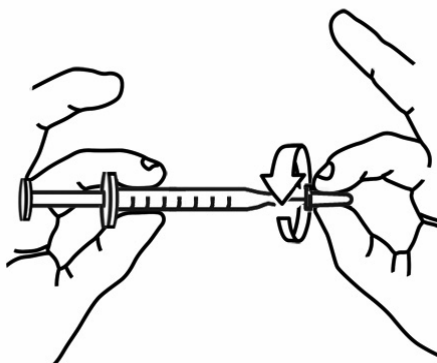
Rysunek 3

4. Trzymając fiolkę w jednej ręce, a strzykawkę w drugiej ręce, ostrożnie odwrócić fiolkę dnem do góry. Strzykawkę należy trzymać na wysokości oczu.
5. Powoli odciągnąć za tłok strzykawki do podziałki 2,5 ml (patrz Rysunek 4).



Rysunek 4

6. Oddzielić strzykawkę od fiolki. Trzymając cylinder strzykawki jedną ręką, drugą ręką wciskać pokręcając igłę 12,7 x 40 mm na końcówkę strzykawki aż będzie dobrze dopasowana (patrz Rysunek 5).



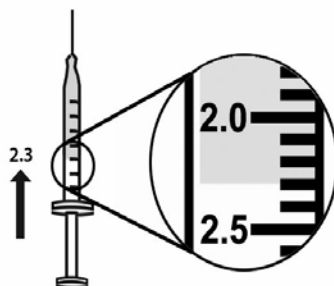
Rysunek 5

7. Obrócić strzykawkę tak aby igła była zwrócona pionowo w górę. Zdjąć osłonkę igły. Delikatnie postukać strzykawkę, aż pęcherzyki powietrza wzniosą się do góry (patrz Rysunek 6).



Rysunek 6

8. Trzymając strzykawkę z igłą skierowaną do góry, nacisnąć tłok do zaznaczonej podziałki 2,3 ml aby usunąć nadmiar rozpuszczalnika (patrz Rysunek 7).

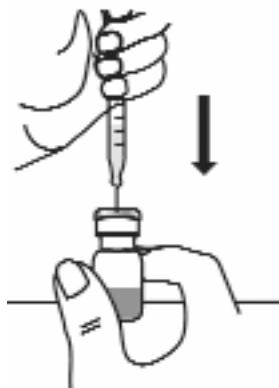


Rysunek 7

KROK 4: Rozpuszczenie (przygotowanie) leku ARCALYST

1. Jedną ręką trzymać fiolkę z lekiem ARCALYST na twardej powierzchni.

2. Drugą ręką wziąć strzykawkę z rozpuszczalnikiem i powoli wbić igłę prosto w dół przez środek gumowego korka fiolki z lekiem ARCALYST. Skierować strumień wody tak, aby delikatnie spływała w dół po wewnętrznej ścianie fiolki na proszek (patrz Rysunek 8).



Rysunek 8

3. Nacisnąć tłok do końca, aby wstrzyknąć rozpuszczalnik do fiolki.
4. Wyciągnąć strzykawkę z igłą z korka i wyrzucić igłę, strzykawkę i fiolkę po rozpuszczalniku do odpornego na przekłucie pojemnika. Nie próbować założyć osłonki z powrotem na igłę.
5. Trzymając fiolkę z mieszaniną proszku i rozpuszczalnika (woda do wstrzykiwań) poziomo (nie pionowo), kciukiem i palcem wskazującym za górę i dno, szybko wstrząsać fiolką na boki w ciągu około 1 minuty.
6. Odstawić fiolkę z powrotem na stół na około 1 minuty.
7. Obejrzeć, czy fiolka nie zawiera cząstek lub grudek nierozpuszczonego proszku.
8. Jeśli proszek nie rozpuścił się całkowicie, szybko wstrząsać jeszcze przez 30 sekund. Odstawić fiolkę na około 1 minutę.
9. Powtarzać czynność opisaną w punkcie 8 aż proszek będzie całkowicie rozpuszczony, a roztwór przezroczysty.
10. Rozpuszczony lek ARCALYST powinien być gęstą, przezroczystą cieczą, bezbarwną do bladożółtej. Nie stosować roztworu, jeśli jest zabarwiony, mętny lub zawiera drobne cząstki (patrz Rysunek 9).

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

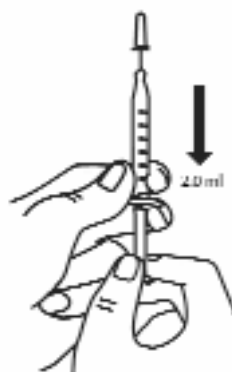


Rysunek 9

11. Po przygotowaniu roztworu, najlepiej użyć go natychmiast. Jeśli zachodzi taka potrzeba, produkt może być przechowywany w temperaturze pokojowej (20 do 25°C), lecz należy go użyć w ciągu 3 godzin od przygotowania. Należy chronić ARCALYST przed światłem.

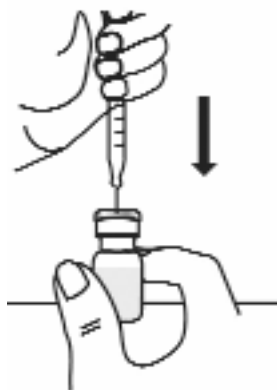
KROK 5: Przygotowanie do wstrzyknięcia

1. Trzymając fiolkę z roztworem na twardej powierzchni, przetrzeć górną część fiolki nowym wacikiem z alkoholem.
2. Wziąć nową jałową igłę jednorazowego użycia i dokładnie przymocować do nowej strzykawki, bez usuwania osłonki igły.
3. Objętość powietrza wciągniętego do strzykawki powinna być równa objętości roztworu, która została zalecona do wstrzyknięcia przez lekarza.
4. Aby wciągnąć powietrze do strzykawki, należy trzymać strzykawkę na wysokości oczu. Nie usuwać osłonki igły. Odciągnąć tłok strzykawki do przedziałki odpowiadającej objętości roztworu, która została zalecona do wstrzyknięcia przez lekarza (patrz Rysunek 10).



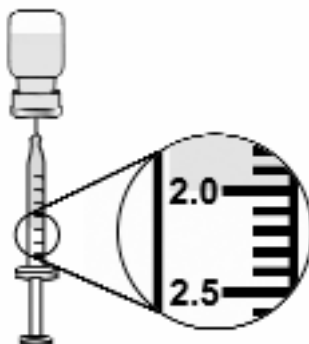
Rysunek 10

5. Zdjąć osłonkę igły, uważając, aby nie dotknąć igły. Trzymać fiolkę na twardej powierzchni i powoli wbić igłę prosto w dół przez korek. Nacisnąć tłok w dół i wstrzyknąć całe powietrze do fiołki (patrz Rysunek 11).



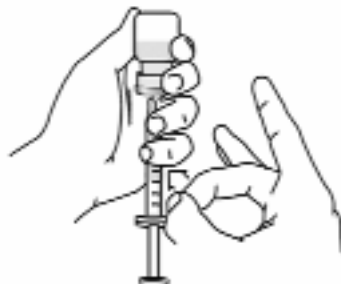
Rysunek 11

6. Trzymając fiolkę w jednej ręce, a strzykawkę w drugiej, ostrożnie odwrócić fiolkę do góry dnem, tak aby igła była skierowana prosto w górę. Trzymać fiolkę na wysokości oczu.
7. Trzymając końcówkę igły w cieczy, pociągnąć powoli za tłok do podziałki, odpowiadającej objętości leku przepisanej przez lekarza (patrz Rysunek 12).



Rysunek 12

8. Trzymając fiolkę do góry dnem z igłą zwróconą do góry, delikatnie postukać strzykawkę aż wszystkie pęcherzyki powietrza wzniosą się do góry strzykawki (patrz Rysunek 13). Usunięcie pęcherzyków powietrza jest ważne, aby nabrać prawidłową ilość leku z fiolki.



Rysunek 13

9. Aby usunąć pęcherzyki powietrza, trzeba powoli i delikatnie naciskać tłok, żeby wypchnąć tylko pęcherzyki przez igłę.
10. Upewnić się, że zalecana przez lekarza objętość leku znajduje się w strzykawce.
11. Wyrzucić fiolkę do odpornego na przekłucie pojemnika, nawet jeśli zostało w niej trochę leku. Nie używać żadnej fiolki z lekiem ARCALYST więcej niż jeden raz.
12. Trzymać strzykawkę z igłą w ręce gotowe do wstrzyknięcia. Nie dotykać igły rękami ani nie dotykać igłą żadnej powierzchni. Można przejść do wykonania wstrzyknięcia, jak opisano poniżej, pod Krok 6.

KROK 6: Wykonanie wstrzyknięcia

1. Lek ARCALYST podaje się we wstrzyknięciu podskórnym, czyli wstrzyknięciu do tkanki bezpośrednio pod warstwą skóry. Lek nie jest przeznaczony do podania do mięśnia, żyły czy tętnicy.

Aby nie zaszkodzić skórze, należy zmieniać miejsce wstrzyknięcia i za każdym razem wstrzykiwać lek gdzie indziej.

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

- Nie wykonywać wstrzyknięć w skórę wrażliwą, zaczerwienioną lub twardą. Jeśli jakiś obszar jest wrażliwy lub stwardniały, należy wybierać inne miejsce do wstrzyknięcia, do momentu ustąpienia przewrażliwienia lub stwardnienia.
- Należy poinformować lekarza o wszystkich odczynach skórnych, w tym zaczerwienieniu, opuchnięciu czy stwardnieniu skóry.

- Okolice, w które można wykonywać wstrzyknięcia to: lewa i prawa strona brzucha oraz lewe i prawe udo. Jeśli wstrzyknięcie podawane jest przez inną osobę, można wykonać je w lewe i prawe ramię (patrz Rysunek 14):

(Nie wstrzykiwać w promieniu 5 cm wokół pępka)



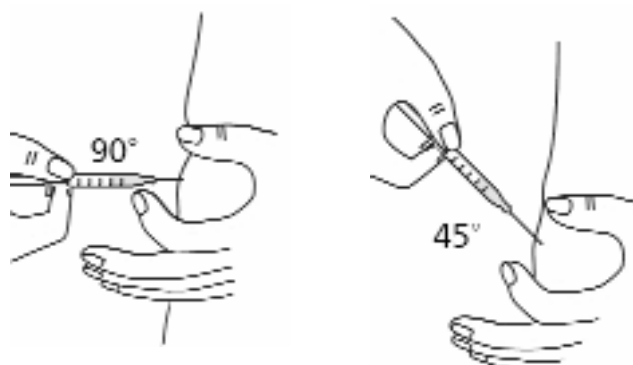
Rysunek 14

2. Najpierw należy wybrać miejsce wstrzyknięcia. Następnie trzeba je przemyć, przy użyciu nowego wacika z alkoholem, okrężnym ruchem, zaczynając od środka i przesuując na zewnątrz. Poczekać aż alkohol całkowicie wyschnie.
3. Trzymać strzykawkę w jednej ręce, tak jak się trzyma ołówek.
4. Drugą ręką delikatnie ścisnąć palcami fałd przemytej skóry (patrz Rysunek 15).



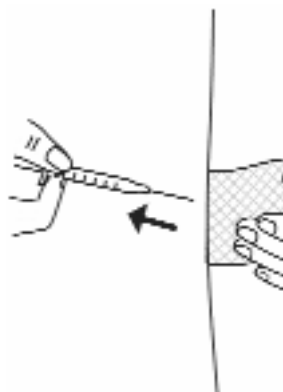
Rysunek 15

5. Należy wykonać szybki, kłujący ruch, aby wbić igłę prosto w skórę (90° stopni) (patrz Rysunek 16). Nie naciskać tłoczka podczas wbijania igły w skórę. U małych dzieci i osób z małą ilością tłuszczu pod skórą można trzymać strzykawkę i igłę pod kątem 45° stopni (patrz Rysunek 16).



Rysunek 16

6. Gdy igła znajdzie się całkowicie w skórze, można zwolnić ucisk skóry.
7. Wolną ręką trzeba trzymać strzykawkę u jej podstawy. Delikatnie pociągnąć do tyłu tłok. Jeśli w strzykawce pojawiła się krew, oznacza to, że igła weszła w naczynie krwionośne. Należy wyciągnąć igłę, wyrzucić strzykawkę i igłę. Należy rozpocząć od nowa od etapu „KROK 1: Przygotowanie do wstrzyknięcia”, używając nowego zestawu.
8. Jeśli krew nie pojawia się, całość leku ze strzykawki należy wstrzyknąć powolnym, jednostajnym ruchem, naciskając tłok do końca. Wstrzyknięcie całej dawki może trwać do 30 sekund.
9. Wyciągnąć igłę ze skóry i przytrzymać jałową gazę w miejscu wstrzyknięcia przez kilka sekund (patrz Rysunek 17).



Rysunek 17

10. Nie należy nakładać osłonki na igłę. Należy wyrzucić fiołki, zużyte strzykawki i igły do odpornego na przekłucie pojemnika. Nie używać ponownie zużytego pojemnika i nie przeznaczać do odzysku surowców wtórnych. Nie wyrzucać fiołek, igieł ani strzykawek do domowych pojemników na odpadki.
11. Odporny na przekłucie pojemnik należy przechowywać poza zasięgiem dzieci. Gdy pojemnik jest w dwóch trzecich wypełniony, należy go usunąć, zgodnie ze wskazówkami lekarza lub farmaceuty.
12. Zużyte waciki z alkoholem można wyrzucić do domowych pojemników na odpadki.

Poniższe informacje przeznaczone są wyłącznie dla personelu medycznego lub pracowników służby zdrowia:

Wskazania

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

Dawkowanie

Dorośli

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

Populacja pediatryczna (od 12 do 17 lat)

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

Populacja pediatryczna (do 12 lat)

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

Pacjenci w podeszłym wieku (65 lat lub więcej)

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Sposób podawania

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

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

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

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

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

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

Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

Przechowywać fiołki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

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

Instrukcje dotyczące przygotowania i podawania leku

Instrukcja dotycząca przygotowania leku

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

Z fiołki z rozpuszczalnikiem należy pobrać 2,3 ml rozpuszczalnika bezpośrednio do strzykawki 3 ml i używając igły 12,7 x 40 mm wstrzyknąć do fiołki z proszkiem, celem rozpuszczenia. Igłę i strzykawkę używane podczas rozpuszczania należy wyrzucić. Nie należy ich używać do wstrzyknięć podskórnych. Po dodaniu rozpuszczalnika zawartość fiołki należy rozpuścić, wstrząsając fiołką w ciągu około 1 minuty i następnie odstawić fiołkę na 1 minutę. Otrzymuje się roztwór 80 mg/ml w ilości wystarczającej, aby pobrać objętość do 2 ml w celu podania podskórnego.

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

Instrukcja dotycząca podawania leku

W warunkach jałowych należy nabrać zalecaną objętość dawki (do 2 ml; 160 mg), nową igłą 12,7 x 40 mm połączoną z nową 3 ml strzykawką do wstrzyknięć podskórnych.

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

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

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

Usuwanie leku

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

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