

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ruconest 2100 E pulver till injektionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska innehåller 2100 enheter konestat alfa, motsvarande 2100 enheter per 14 ml efter beredning, eller en koncentration av 150 enheter/ml.

Konestat alfa är den rekombinanta analogen till human C1-esterasinhämmare (rhC1INH) som framställs med hjälp av rekombinant DNA-teknik i mjölken hos transgena kaniner.

En enhet konestat alfa-aktivitet definieras som motsvarigheten till den C1-esterashämmande aktivitet som finns i 1 ml poolad normal plasma.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje injektionsflaska Ruconest innehåller ungefär 19,5 mg natrium.
För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till injektionsvätska, lösning.
Vitt till benvitt pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ruconest är indicerat vid behandling av akuta anfall av angioödem hos vuxna och ungdomar med arvetäritärt angioödem (HAE) som beror på brist på C1-esterasinhämmare.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Ruconest ska inledas under vägledning och övervakning av läkare med erfarenhet av diagnos och behandling av arvetäritärt angioödem.

Dosering

- *Kroppsvikt upp till 84 kg*

En intravenös injektion med 50 E/kg kroppsvikt.

- *Kroppsvikt 84 kg eller mer*

En intravenös injektion med 4200 E (två injektionsflaskor).

I de flesta fall räcker en dos av Ruconest för att behandla ett akut anfall av angioödem.

Vid otillräckligt kliniskt svar kan ytterligare en dos (50 E/kg kroppsvikt upp till 4200 E) administreras (se avsnitt 5.1).

Högst två doser ska ges inom 24 timmar.

Dosberäkning

Bestäm patientens kroppsvikt.

- *Kroppsvikt upp till 84 kg*

För patienter med kroppsvikt upp till 84 kg beräknas den volym som ska administreras med nedanstående formel:

$$\text{Volym att administrera (ml)} = \frac{\text{kroppsvikt (kg)} \times 50 \text{ (E/kg)}}{150 \text{ (E/ml)}} = \frac{\text{kroppsvikt (kg)}}{3}$$

- *Kroppsvikt 84 kg eller mer*

För patienter med kroppsvikt 84 kg eller mer är den volym som ska administreras 28 ml, motsvarande 4200 E (2 injektionsflaskor).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Ruconest för barn i åldern 0 till 12 år har ännu inte fastställts.

Äldre (≥65 år)

Informationen om patienter över 65 års ålder är begränsad.

Det finns ingen anledning till att patienter över 65 års ålder skulle svara annorlunda på Ruconest.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt njurfunktion eftersom konestat alfa inte utsöndras via njurarna.

Nedsatt leverfunktion

Klinisk erfarenhet av Ruconest saknas för patienter med nedsatt leverfunktion. Nedsatt leverfunktion kan förlänga plasmahalveringstiden för konestat alfa, men detta bedöms inte ge anledning till kliniska betänkligheter. Ingen rekommendation om dosjustering kan göras.

Administreringssätt

För intravenös användning.

Ruconest ska administreras av sjukvårdspersonal.

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

Korrekt volym färdigberedd lösning ska administreras som en långsam intravenös injektion under ca 5 minuter.

4.3 Kontraindikationer

- Känd eller misstänkt allergi mot kaniner (se avsnitt 4.4).
- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1

4.4 Varningar och försiktighet

Konestat alfa erhålls från mjölk från transgena kaniner och innehåller spår av kaninprotein. Innan behandling med Ruconest inleds ska patienterna utfrågas om tidigare exponering för kaniner samt tecken och symtom som tyder på en allergisk reaktion.

Överkänslighetsreaktioner kan inte uteslutas.

Patienter måste övervakas noga och observeras noga under hela administreringsperioden med avseende på symtom på överkänslighet. Patienter ska informeras om tidiga tecken på överkänslighetsreaktioner, inklusive nässelutslag, generell urtikaria, trångghetskänsla i bröstet, väsande andning, hypotoni och anafylaxi. Om dessa symtom uppträder efter administrering ska patienten kontakta läkare.

Vid anafylaktiska reaktioner eller anafylaktisk chock ska akutvård ges.

Korsreaktivitet mellan komjölk och kaninmjölk anses osannolik, men möjligheten till sådan korsreaktivitet hos en patient med kliniska tecken på komjölksallergi kan inte uteslutas. Patienten bör övervakas för tecken och symtom på överkänslighetsreaktioner till följd av administrering med Ruconest.

Natrium

Varje injektionsflaska Ruconest innehåller 19,5 mg natrium. Detta bör beaktas av patienter som ordinerats natriumfattig kost.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

I den vetenskapliga litteraturen beskrivs interaktion mellan tPA (tissue-type plasminogen activator) och C1INH-innehållande läkemedel. Ruconest ska inte administreras samtidigt med tPA.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet och amning

Erfarenhet saknas av användning av Ruconest hos gravida och ammande kvinnor.

I en djurstudie observerades reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Ruconest rekommenderas inte under graviditet eller amning om inte behandlande läkare bedömer att nyttan uppväger de möjliga riskerna.

Fertilitet

Inga data finns tillgängliga om effekten av Ruconest på manlig eller kvinnlig fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Utifrån känd farmakologi och biverkningsprofil förväntas Ruconest inte ha någon effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Huvudvärk och yrsel har dock rapporterats efter användning av Ruconest, vilket kan även uppträda som en följd av ett anfall av HAE. Patienter bör uppmanas att inte framföra fordon eller använda maskiner om de har huvudvärk eller yrsel.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Ett fall av överkänslighet observerades i kliniska studier med Ruconest. Huvudvärk är den vanligast förekommande biverkningen som har observerats efter behandling med Ruconest.

Lista över biverkningar i tabellform

Den kliniska erfarenhet som ligger till grund för bedömningen av Ruconests säkerhet utgörs av 300 administreringar (83 administreringar till friska frivilliga försökspersoner eller asymtomatiska HAE-patienter och 217 administreringar till 119 HAE-patienter). Tabellen nedan visar alla biverkningar som uppträdde inom 7 dagar efter behandling med Ruconest, enligt rapportering från sex behandlingsstudier.

Biverkningarna var normalt lindriga till medelsvåra. Incidensen av biverkningar var likartad för alla dosgrupper och ökade inte vid upprepad administrering.

Frekvensen av biverkningar som listas nedan definieras enligt följande konvention:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100$ till $<1/10$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $<1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $<1/1\ 000$)

Mycket sällsynta ($<1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

	Biverkningar	
	Vanliga	Mindre vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Yrsel Parestesi
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Halsirritation
Magtarmkanalen		Diarré Illamående Obehag i buken Oral parestesi
Hud och subkutan vävnad		Urtikaria
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället		Svullnad

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.](#)

4.9 Överdoser

Kliniska uppgifter om överdosering saknas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Andra hematologiska medel, läkemedel som används vid hereditärt angioödem, ATC-kod: B06AC04.

Plasmaproteinet C1INH är huvudregulatorn för aktivering av kontakt- och komplementsystemen *in vivo*. HAE-patienter har en heterozygot brist på plasmaproteinet C1INH. Som en följd av denna brist kan dessa patienter drabbas av en okontrollerad aktivering av kontakt- och komplementsystemen, med bildning av inflammatoriska mediatorer. Detta manifesterar sig kliniskt som akuta anfall av angioödem.

Konestat alfa, rekombinant human komplementkomponent 1 (C1)-esterasinhämmare (rhC1INH), är en analog till human C1INH och erhålls från mjölken från kaniner som uttrycker den gen som kodar för human C1INH. Aminosyrasekvensen i konestat alfa är identisk med den hos endogen C1INH.

C1INH hämmar flera proteaser (målproteaser) i kontakt- och komplementsystemen. Effekten av konestat alfa på följande målproteaser har bestämts *in vitro*: aktiverat C1s, kallikrein, faktor XIIa och faktor XIa. Inhibitionskinetiken befanns vara jämförbar med den som observeras för plasmaderiverad human C1INH.

Komplementkomponenten (proteinet) C4 är ett substrat för aktiverat C1s. Patienter med HAE har låga halter av C4 i blodet. När det gäller plasmaderiverad C1INH uppvisar de farmakodynamiska effekterna av konestat alfa på C4 en dosberoende återställning av komplementhomeostas hos HAE-patienter vid en C1INH-aktivitetsnivå i plasma överstigande 0,7 E/ml, vilket är normalintervallens undre gräns. Hos HAE-patienter ökar Ruconest vid dosen 50 E/kg plasmaaktiviteten av C1INH till över 0,7 E/ml i ca 2 timmar (se avsnitt 5.2).

Ruconests effekt och säkerhet för behandling av akuta anfall av angioödem hos patienter med HAE har utvärderats i två dubbelblindade, randomiserade, placebokontrollerade studier och fyra öppna kliniska studier. De doser som utvärderades i de kliniska studierna varierade från en injektionsflaska

med 2100 E (motsvarande 18-40 E/kg) till 50 och 100 E/kg. Ruconests effekt för behandling av akuta anfall av angioödem påvisades genom signifikant kortare tid till begynnande symtomlindring och tid till symtomminimering samt få fall av behandlingssvikt. Tabellen nedan visar resultaten (primära och sekundära endpoints) för de båda randomiserade kontrollerade prövningarna:

Studie	Behandling	Tid (minuter) till begynnande symtomlindring median (95 % konfidensintervall)	Tid (minuter) till symtomminimering median (95 % konfidensintervall)
C1-1205 RCT	100 E/kg n = 13	68 (62, 132) p = 0,001	245 (125, 270) p = 0,04
	50 E/kg n = 12	122 (72, 136) p < 0,001	247 (243, 484)
	Saltlösning n = 13	258 (240, 720)	1101 (970, 1494)
C1-1304 RCT	100 E/kg n = 16	62 (40, 75) p = 0,003	480 (243, 723) p = 0,005
	Saltlösning n = 16	508 (70, 720)	1440 (720, 2885)

Resultaten från de öppna studierna överensstämde med resultaten ovan och stödjer upprepad användning av Ruconest för behandling av efterföljande anfall av angioödem.

I de randomiserade kontrollerade prövningarna uppnådde 39 av 41 patienter (95 %) behandlade med Ruconest begynnande symtomlindring inom fyra timmar. I en öppen studie uppnådde 114 av 119 anfall (95 %) behandlade med en dos av 50 E/kg begynnande symtomlindring inom fyra timmar. Ytterligare en dos på 50 E/kg administrerades vid 13 av de 133 (10 %) anfallen.

Pediatrik population

Nio HAE-patienter i åldern 13 till 17 år behandlades med 50 E/kg för 26 akuta anfall av angioödem och 7 HAE-patienter i åldern 16 till 17 år behandlades med 2100 E för 24 akuta anfall av angioödem. Effekten och säkerheten hos ungdomar var förenlig med vad som sågs hos vuxna.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Ruconest för en eller flera undergrupper av den pediatrika populationen för behandling av akuta anfall av angioödem (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Distribution

Inga formella distributionsstudier har utförts. Distributionsvolymen för konestat alfa var ca 3 liter, vilket är jämförbart med plasmavolymen.

Metabolism och eliminering

Enligt data från djurförsök elimineras konestat alfa från blodcirkulationen av levern via receptormedierad endocytos följt av fullständig hydrolys/nedbrytning.

Efter administrering av Ruconest (50 E/kg) till asymtomatiska HAE-patienter observerades ett C_{max} -värde på 1,36 E/ml. Halveringstiden för konestat alfa var ca 2 timmar.

Utsöndring

Ingen utsöndring föreligger, eftersom konestat alfa elimineras från blodcirkulationen via receptormedierad endocytos följt av fullständig hydrolys/nedbrytning i levern.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska uppgifter baserade på studier avseende säkerhetsfarmakologi, endostoxicitet, tvåveckors subkronisk toxicitet och lokal tolerans utförda i olika djurarter, inklusive råttor, hundar, kaniner och cynomolgusapor, visade inte några särskilda risker för människa. Ingen gentoxisk eller karcinogen potential förväntas.

Embryofetala studier på råttor och kanin: dagliga enstaka doser av vehikel eller 625 E/kg/administrering av rhC1INH administrerades intravenöst till parade råttor och kaniner. I studien med råttor förekom inga foster med missbildningar varken i konestat alfa-gruppen eller i kontrollgruppen. I en embryotoxicitetsstudie med kaniner observerades en ökning av incidensen av kardiella kärmissbildningar hos fostren (1,12 % i behandlingsgruppen jämfört med 0,03 % hos historiska kontroller) hos djur som fick konestat alfa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Sackaros
Natriumcitrat (E331)
Citronsyra

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

4 år.

Färdigberedd lösning

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har visats under 48 timmar mellan 5 °C and 25 °C. Ur mikrobiologisk synpunkt bör läkemedlet användas omedelbart. Om läkemedlet inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstid och förvaringsbetingelser före användning. Normalt ska förvaringstiden inte vara längre än 24 timmar vid 2-8 °C om inte beredningen har gjorts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

2100 E konestat alfa pulver i en 25 ml injektionsflaska (typ 1-glas) med propp (silikonerat klorbutylgummi) och aluminiumlock (aluminium och färgad plast).
Förpackningsstorlek: 1 injektionsflaska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Varje injektionsflaska med Ruconest är avsedd för engångsbruk.
Aseptisk teknik ska användas för beredning, sammanslagning och blandning av lösningarna.

Beredning

Varje injektionsflaska med Ruconest (2100 E) ska spädas med 14 ml vatten för injektionsvätskor. Vatten för injektionsvätskor ska tillsättas långsamt för att undvika kraftig inverkan på pulvret och sedan blandas varsamt för att minimera skumbildning i lösningen. Färdigberedd lösning innehåller 150 E/ml konestat alfa och är klar och färglös.

Den färdigberedda lösningen i varje injektionsflaska ska inspekteras visuellt. Inga partiklar och ingen missfärgning ska förekomma. Lösningar med partiklar eller missfärgning ska inte användas. Läkemedlet ska användas omedelbart (se avsnitt 6.3).

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pharming Group N.V.
Darwinweg 24
NL-2333 CR LEIDEN,
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/10/641/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 28-10-2010
Datum för den senaste förnyelsen: 18-09-2015

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:
<http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ruconest 2100 E pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Injektionsflaska med pulver

En injektionsflaska innehåller 2100 enheter konestat alfa, motsvarande 2100 enheter per 14 ml efter beredning, eller en koncentration av 150 enheter/ml.

Konestat alfa är den rekombinanta analogen till human C1-esterasinhistor (rhC1INH) som framställs med hjälp av rekombinant DNA-teknik i mjölken hos transgena kaniner.

En enhet konestat alfa-aktivitet definieras som motsvarigheten till den C1-esterashämmande aktivitet som finns i 1 ml poolad normal plasma.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje injektionsflaska med pulver innehåller ungefär 19,5 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.

Vitt till benvitt pulver.

Vätskan är klar och färglös.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ruconest är indicerat vid behandling av akuta anfall av angioödem hos vuxna och ungdomar med hereditärt angioödem (HAE) som beror på brist på C1-esterasinhistor.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Ruconest ska inledas under vägledning och övervakning av läkare med erfarenhet av diagnos och behandling av hereditärt angioödem.

Dosering

- *Kroppsvikt upp till 84 kg*

En intravenös injektion med 50 E/kg kroppsvikt.

- *Kroppsvikt 84 kg eller mer*

En intravenös injektion med 4200 E (två injektionsflaskor).

I de flesta fall räcker en dos av Ruconest för att behandla ett akut anfall av angioödem.

Vid otillräckligt kliniskt svar kan ytterligare en dos (50 E/kg kroppsvikt upp till 4200 E) administreras (se avsnitt 5.1).

Högst två doser ska ges inom 24 timmar.

Dosberäkning

Bestäm patientens kroppsvikt.

- *Kroppsvikt upp till 84 kg*

För patienter med kroppsvikt upp till 84 kg beräknas den volym som ska administreras med nedanstående formel:

$$\text{Volym att administrera (ml)} = \frac{\text{kroppsvikt (kg)} \times 50 \text{ (E/kg)}}{150 \text{ (E/ml)}} = \frac{\text{kroppsvikt (kg)}}{3}$$

- *Kroppsvikt 84 kg eller mer*

För patienter med kroppsvikt 84 kg eller mer är den volym som ska administreras 28 ml, motsvarande 4200 E (2 injektionsflaskor).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Ruconest för barn i åldern 0 till 12 år har ännu inte fastställts.

Äldre (≥65 år)

Informationen om patienter över 65 års ålder är begränsad.

Det finns ingen anledning till att patienter över 65 års ålder skulle svara annorlunda på Ruconest.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt njurfunktion eftersom konestat alfa inte utsöndras via njurarna.

Nedsatt leverfunktion

Klinisk erfarenhet av Ruconest saknas för patienter med nedsatt leverfunktion. Nedsatt leverfunktion kan förlänga plasmahalveringstiden för konestat alfa, men detta bedöms inte ge anledning till kliniska betänkligheter. Ingen rekommendation om dosjustering kan göras.

Administreringssätt

För intravenös användning.

Ruconest måste administreras av sjukvårdspersonal tills patienten (eller vårdaren), efter lämplig utbildning och i samråd med hälso- och sjukvårdspersonalen, klarar av självadministrering.

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

Korrekt volym färdigberedd lösning ska administreras som en långsam intravenös injektion under ca 5 minuter.

4.3 Kontraindikationer

- Känd eller misstänkt allergi mot kaniner (se avsnitt 4.4).
- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1

4.4 Varningar och försiktighet

Konestat alfa erhålls från mjölk från transgena kaniner och innehåller spår av kaninprotein. Innan behandling med Ruconest inleds ska patienterna utfrågas om tidigare exponering för kaniner samt tecken och symtom som tyder på en allergisk reaktion.

Överkänslighetsreaktioner kan inte uteslutas.

Patienter måste övervakas noga och observeras noga under hela administreringsperioden med avseende på symtom på överkänslighet. Patienter ska informeras om tidiga tecken på överkänslighetsreaktioner, inklusive nässelutslag, generell urtikaria, trånghets känsla i bröstet, väsande andning, hypotoni och anafylaxi. Om dessa symtom uppträder efter administrering ska patienten kontakta läkare.

Vid anafylaktiska reaktioner eller anafylaktisk chock ska akutvård ges.

Korsreaktivitet mellan komjölk och kaninmjölk anses osannolik, men möjligheten till sådan korsreaktivitet hos en patient med kliniska tecken på komjölksallergi kan inte uteslutas. Patienten bör

övervakas för tecken och symtom på överkänslighetsreaktioner till följd av administrering med Ruconest.

Natrium

Varje injektionsflaska Ruconest innehåller 19,5 mg natrium. Detta bör beaktas av patienter som ordinerats natriumfattig kost.

Behandling i hemmet och självadministrering

Det finns begränsade data om användningen av detta läkemedel vid behandling i hemmet eller vid självadministrering. Potentiella risker i samband med behandling i hemmet är relaterade till själva administreringen liksom till hanteringen av biverkningar, särskilt överkänslighet. Beslutet att utföra behandling i hemmet för en enskild patient ska fattas av den behandlande läkaren, som måste säkerställa att tillräcklig utbildning erhålls och att användningen utvärderas med vissa intervall.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

I den vetenskapliga litteraturen beskrivs interaktion mellan tPA (tissue-type plasminogen activator) och C1INH-innehållande läkemedel. Ruconest ska inte administreras samtidigt med tPA.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet och amning

Erfarenhet saknas av användning av Ruconest hos gravida och ammande kvinnor.

I en djurstudie observerades reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Ruconest rekommenderas inte under graviditet eller amning om inte behandlande läkare bedömer att nyttan uppväger de möjliga riskerna.

Fertilitet

Inga data finns tillgängliga om effekten av Ruconest på manlig eller kvinnlig fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Utifrån känd farmakologi och biverkningsprofil förväntas Ruconest inte ha någon effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Huvudvärk och yrsel har dock rapporterats efter användning av Ruconest, vilket kan även uppträda som en följd av ett anfall av HAE. Patienter bör uppmanas att inte framföra fordon eller använda maskiner om de har huvudvärk eller yrsel.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Ett fall av överkänslighet observerades i kliniska studier med Ruconest. Huvudvärk är den vanligast förekommande biverkningen som har observerats efter behandling med Ruconest.

Lista över biverkningar i tabellform

Den kliniska erfarenhet som ligger till grund för bedömningen av Ruconests säkerhet utgörs av 300 administreringar (83 administreringar till friska frivilliga försökspersoner eller asymtomatiska HAE-patienter och 217 administreringar till 119 HAE-patienter). Tabellen nedan visar alla biverkningar som uppträdde inom 7 dagar efter behandling med Ruconest, enligt rapportering från sex behandlingsstudier.

Biverkningarna var normalt lindriga till medelsvåra. Incidensen av biverkningar var likartad för alla dosgrupper och ökade inte vid upprepad administrering.

Frekvensen av biverkningar som listas nedan definieras enligt följande konvention:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100$ till $<1/10$)
 Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $<1/100$)
 Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $<1/1\ 000$)
 Mycket sällsynta ($<1/10\ 000$)
 Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

	Biverkningar	
	Vanliga	Mindre vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Yrsel Parestesi
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Halsirritation
Magtarmkanalen		Diarré Illamående Obehag i buken Oral parestesi
Hud och subkutan vävnad		Urtikaria
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Svullnad

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Kliniska uppgifter om överdosering saknas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Andra hematologiska medel, läkemedel som används vid hereditärt angioödem, ATC-kod: B06AC04.

Plasmaproteinet C1INH är huvudregulatorn för aktivering av kontakt- och komplementsystemen *in vivo*. HAE-patienter har en heterozygot brist på plasmaproteinet C1INH. Som en följd av denna brist kan dessa patienter drabbas av en okontrollerad aktivering av kontakt- och komplementsystemen, med bildning av inflammatoriska mediatorer. Detta manifesterar sig kliniskt som akuta anfall av angioödem.

Konestat alfa, rekombinant human komplementkomponent 1 (C1)-esterasinhämmare (rhC1INH), är en analog till human C1INH och erhålls från mjölken från kaniner som uttrycker den gen som kodar för human C1INH. Aminosyrasekvensen i konestat alfa är identisk med den hos endogen C1INH.

C1INH hämmar flera proteaser (målproteaser) i kontakt- och komplementsystemen. Effekten av konestat alfa på följande målproteaser har bestämts *in vitro*: aktiverat C1s, kallikrein, faktor XIIa och faktor XIa. Inhibitionskinetiken befanns vara jämförbar med den som observeras för plasmaderiverad human C1INH.

Komplementkomponenten (proteinet) C4 är ett substrat för aktiverat C1s. Patienter med HAE har låga halter av C4 i blodet. När det gäller plasmaderiverad C1INH uppvisar de farmakodynamiska effekterna av konestat alfa på C4 en dosberoende återställning av komplementhomeostas hos HAE-patienter vid en C1INH-aktivitetsnivå i plasma överstigande 0,7 E/ml, vilket är normalintervall

undre gräns. Hos HAE-patienter ökar Ruconest vid dosen 50 E/kg plasmaaktiviteten av C1INH till över 0,7 E/ml i ca 2 timmar (se avsnitt 5.2).

Ruconests effekt och säkerhet för behandling av akuta anfall av angioödem hos patienter med HAE har utvärderats i två dubbelblindade, randomiserade, placebokontrollerade studier och fyra öppna kliniska studier. De doser som utvärderades i de kliniska studierna varierade från en injektionsflaska med 2100 E (motsvarande 18-40 E/kg) till 50 och 100 E/kg. Ruconests effekt för behandling av akuta anfall av angioödem påvisades genom signifikant kortare tid till begynnande symtomlindring och tid till symtomminimering samt få fall av behandlingssvikt. Tabellen nedan visar resultaten (primära och sekundära endpoints) för de båda randomiserade kontrollerade prövningarna:

Studie	Behandling	Tid (minuter) till begynnande symtomlindring median (95 % konfidensintervall)	Tid (minuter) till symtomminimering median (95 % konfidensintervall)
C1-1205 RCT	100 E/kg n = 13	68 (62, 132) p = 0,001	245 (125, 270) p = 0,04
	50 E/kg n = 12	122 (72, 136) p < 0,001	247 (243, 484)
	Saltlösning n = 13	258 (240, 720)	1101 (970, 1494)
C1-1304 RCT	100 E/kg n = 16	62 (40, 75) p = 0,003	480 (243, 723) p = 0,005
	Saltlösning n = 16	508 (70, 720)	1440 (720, 2885)

Resultaten från de öppna studierna överensstämde med resultaten ovan och stödjer upprepad användning av Ruconest för behandling av efterföljande anfall av angioödem.

I de randomiserade kontrollerade prövningarna uppnådde 39 av 41 patienter (95 %) behandlade med Ruconest begynnande symtomlindring inom fyra timmar. I en öppen studie uppnådde 114 av 119 anfall (95 %) behandlade med en dos av 50 E/kg begynnande symtomlindring inom fyra timmar. Ytterligare en dos på 50 E/kg administrerades vid 13 av de 133 (10 %) anfallen.

Pediatrik population

Nio HAE-patienter i åldern 13 till 17 år behandlades med 50 E/kg för 26 akuta anfall av angioödem och 7 HAE-patienter i åldern 16 till 17 år behandlades med 2100 E för 24 akuta anfall av angioödem. Effekten och säkerheten hos ungdomar var förenlig med vad som sågs hos vuxna.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Ruconest för en eller flera undergrupper av den pediatrika populationen för behandling av akuta anfall av angioödem (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Distribution

Inga formella distributionsstudier har utförts. Distributionsvolymen för konestat alfa var ca 3 liter, vilket är jämförbart med plasmavolymen.

Metabolism och eliminering

Enligt data från djurförsök elimineras konestat alfa från blodcirkulationen av levern via receptormedierad endocytos följt av fullständig hydrolys/nedbrytning.

Efter administrering av Ruconest (50 E/kg) till asymtomatiska HAE-patienter observerades ett C_{max} -värde på 1,36 E/ml. Halveringstiden för konestat alfa var ca 2 timmar.

Utsöndring

Ingen utsöndring föreligger, eftersom konestat alfa elimineras från blodcirkulationen via receptormedierad endocytos följt av fullständig hydrolys/nedbrytning i levern.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska uppgifter baserade på studier avseende säkerhetsfarmakologi, endostoxicitet, tvåveckors subkronisk toxicitet och lokal tolerans utförda i olika djurarter, inklusive råttor, hundar, kaniner och cynomolgusapor, visade inte några särskilda risker för människa. Ingen gentoxisk eller karcinogen potential förväntas.

Embryofetala studier på råtta och kanin: dagliga enstaka doser av vehikel eller 625 E/kg/administrering av rhC11NH administrerades intravenöst till parade råttor och kaniner. I studien med råttor förekom inga foster med missbildningar varken i konestat alfa-gruppen eller i kontrollgruppen. I en embryotoxicitetsstudie med kaniner observerades en ökning av incidensen av kardiella kärmissbildningar hos fostren (1,12 % i behandlingsgruppen jämfört med 0,03 % hos historiska kontroller) hos djur som fick konestat alfa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Injektionsflaska med pulver:

Sackaros

Natriumcitrat (E331)

Citronsyra

Injektionsflaska med vätska:

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

4 år.

Färdigberedd lösning

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har visats under 48 timmar mellan 5 °C and 25 °C. Ur mikrobiologisk synpunkt bör läkemedlet användas omedelbart. Om läkemedlet inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstid och förvaringsbetingelser före användning. Normalt ska förvaringstiden inte vara längre än 24 timmar vid 2-8 °C om inte beredningen har gjorts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Injektionsflaska med pulver:

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Injektionsflaska med vätska:

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaska med pulver: 2100 E konestat alfa pulver i en injektionsflaska (typ 1-glas) med propp (silikonerat klorbutylgummi) och aluminiumlock (aluminium och färgad plast).

Injektionsflaska med vätska: 20 ml vatten för injektionsvätskor i en injektionsflaska (typ 1-glas) med propp (silikonerat klorbutylgummi) och aluminiumlock (aluminium och färgad plast).

Varje administreringskit innehåller:

- 1 injektionsflaska med pulver
- 1 injektionsflaska med vätska
- 2 adapterar för injektionsflaska
- 1 spruta
- 1 infusionsset med 35 cm slang och 25 G nål
- 2 spritkompresser
- 1 steril non-woven kompress
- 1 plåster

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Förberedelse och hantering

Varje injektionsflaska med Ruconest är endast avsedd för engångsbruk.

Ruconest är avsett för intravenös administrering efter beredning med vatten för injektionsvätskor.

Aseptisk teknik ska användas för beredning, sammanslagning och blandning av lösningarna.

Beredning

1. Varje injektionsflaska med Ruconest (2100 E) ska spädas med 14 ml vätska.
2. Desinficera gummipropparna på injektionsflaskorna med pulver och vätska och sätt på en adapter för injektionsflaska på varje injektionsflaska med pulver och vätska tills den klickar fast på injektionsflaskans hals.
3. Anslut sprutan till adaptern på injektionsflaskan med vätska och vrid medurs tills den låses fast. Dra upp 14 ml vätska. Lossa sprutan från adaptern genom att vrida moturs och kassera injektionsflaskan tillsammans med adaptern.
4. Anslut sprutan med vätska till adaptern på injektionsflaskan med pulver och vrid medurs tills den låses fast. Vätskan ska tillsättas långsamt för att undvika kraftig inverkan på pulvret och blandas varsamt för att minimera skumbildning i lösningen. Låt sprutan sitta kvar på adaptern. Upprepa steg 3 och 4 om du behöver bereda ytterligare en lösning (då krävs ytterligare ett kit).
5. Den färdigberedda lösningen innehåller 150 E/ml konestat alfa och är en klar, färglös lösning. Den färdigberedda lösningen i varje injektionsflaska ska inspekteras visuellt. Inga partiklar och ingen missfärgning ska förekomma. Lösningar med partiklar eller missfärgning ska inte användas. Små mängder skum är acceptabelt. Läkemedlet ska användas omedelbart (se avsnitt 6.3).

Administrering

1. Dra upp erforderlig mängd av den beredda lösningen. Överskrid aldrig 14 ml per spruta. Lossa sprutan (sprutorna) genom att vrida moturs och kassera injektionsflaskan tillsammans med adaptern.
2. Anslut infusionssetet till sprutan och vrid medurs tills det låses fast. Håll sprutan med spetsen uppåt och tryck försiktigt på kolven för att fylla infusionssetet med lösningen.
3. Desinficera injektionsstället med en spritkompress. Ta bort nålskyddet från nålen på infusionssetet och för försiktigt in nålen i venen.
4. Kontrollera att det åtsnörande förbandet har lossats. Injicera varsamt lösningen i venen – injicera under cirka 5 minuter.

- Om två sprutor är förberedda: vik slangen för att förhindra bakåtföde, skruva loss den tomma sprutan från infusionssetet (moturs) och ersätt den omedelbart med den andra sprutan. Injicera varsamt lösningen från den andra sprutan.

Kassering

Kassera på ett säkert sätt det använda infusionssetet med nål, oanvänd lösning, sprutan och den tomma injektionsflaskan i en lämplig behållare för medicinskt avfall eftersom dessa produkter kan skada andra om de inte kasseras på rätt sätt. Återanvänd inte utrustning.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pharming Group N.V.
Darwinweg 24
NL-2333 CR LEIDEN
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/10/641/002

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 28-10-2010
Datum för den senaste förnyelsen: 18-09-2015

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN (SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN (SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

Pharming Technologies B.V.
Darwinweg 24
2333 CR Leiden
Nederländerna

Broekman Institute B.V.
Schoolstraat 21
5711 CP Someren
Nederländerna

N.V. Organon
Veersemeer 4
5347 JN Oss
Nederländerna

Sanofi-Chimie
Route d'Avignon
Aramon 30390
Frankrike

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Pharming Technologies B.V.
Darwinweg 24
2333 CR Leiden
Nederländerna

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumé, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan,

RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Innan produkten lanseras i respektive medlemsland, ska innehavaren av godkännandet för försäljning komma överens med den nationella behöriga myndigheten om innehållet i och formatet för utbildningsmaterialet.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska se till att all hälso- och sjukvårdspersonal som förväntas förskriva Ruconest förses med ett utbildningspaket vid lansering.

Utbildningspaketet ska innehålla:

- Produktresumé och bipacksedel för Ruconest.
- Utbildningsmaterial för hälso- och sjukvårdspersonal.
- Utbildningsmaterial för icke hälso- och sjukvårdspersonal.
- Dagbok som ska ges till patienter innan de får Ruconest.
- Exemplar av patientkort som ska ges till patienter innan de får Ruconest.

Utbildningsmaterialet för hälso- och sjukvårdspersonal ska innehålla information om följande viktiga punkter:

- Behandling med Ruconest ska inledas under vägledning och övervakning av läkare med erfarenhet av diagnos och behandling av hereditärt angioödem.
- Patienter som behandlas med Ruconest ska övervakas under administreringen med avseende på kliniska tecken och symtom på överkänslighet. Akutvård ska kunna ges omedelbart vid anafylaktiska reaktioner eller anafylaktisk chock.
- Ruconest erhålls från mjölk från transgena kaniner och innehåller spår av värdrelaterade föroreningar i form av kaninproteiner (HRI, Host Related Impurities).
- Ruconest är kontraindicerat för patienter med känd eller misstänkt allergi mot kaniner.
- Patienter med kliniska tecken på komjölksallergi kan ha antikroppar som korsreagerar med kaninproteinerna i Ruconest.
- Behovet av att informera patienterna om de tidiga tecknen på överkänslighetsreaktioner, bland annat nässelutslag, generell urtikaria, trånghets känsla i bröstet, väsande andning, hypotoni och anafylaxi, och att de ska tala om för sin läkare om dessa symtom uppträder.
- Risken för immunkomplexmedierad typ III-överkänslighetsreaktion på grund av bildning av antikroppar mot värdrelaterade föroreningar (HRI, Host Related Impurities). Information om det immunogenicitetstestprogram för detektion av dessa antikroppar för att följa upp misstänkt

komplexmedierad sjukdom samt om förfarandet för blodprovstagning och sändning av prover till företagets centrallaboratorium. Denna testning ska göras kostnadsfritt.

- Risken för bildning av anti-C1INH-antikroppar och den därmed förenade risken för bildning av neutraliserande antikroppar. Information om det immunogenicitetstestprogram för dessa antikroppar som företaget tillhandahåller för uppföljning av misstänkt uppträdande av neutraliserande antikroppar och information om förfarandet för blodprovstagning och sändning av prover till företagets centrallaboratorium. Denna testning ska göras kostnadsfritt.
- Det finns begränsade data om användningen av detta läkemedel i hemmet eller för självadministrering.
- Beslutet om behandling i hemmet för en enskild patient ska fattas av den behandlande läkaren.
- Användning av Ruconest är endast godkänd för akuta attacker av hereditärt angioödem.
- Det är läkarens ansvar att se till att patienten eller vårdaren får anvisningar och utbildning i administrering utanför kliniken.
- Utbildningen ska innehålla följande delar:
 - Försiktighet vid förvaring
 - Dosberäkning och indikation (dvs. endast akuta HAE-attacker)
 - Förberedelse av en dos Ruconest (50 E/kg upp till 4 200 E) genom beredning av en eller två injektionsflaskor
 - Metod för beredning av var och en av injektionsflaskorna med pulver
 - Teknik för intravenös injektion
 - Vägledning om användning av en andra dos av Ruconest
 - Anvisning om att omedelbart söka läkare vid oförmåga att få venös åtkomst, vid brist på effekt, i händelse av en biverkning inklusive överkänslighet eller efter självadministrering av Ruconest för en akut HAE-attack i larynx
 - Anvisning om hantering av möjliga läkemedelsreaktioner inklusive en akut överkänslighetsreaktion
 - Information om behovet av att föra dagbok för att dokumentera alla behandlingar som administreras i hemmet och att ta med den till varje besök. Registrerad information ska innefatta:
 - Datum och tidpunkt för behandling
 - Batchnummer och dos
 - Svar på behandling
 - Eventuella biverkningar
- Det är läkarens ansvar att verifiera att alla nödvändiga färdigheter har uppnåtts av icke hälso- och sjukvårdspersonal och att Ruconest kan administreras på ett säkert och effektivt sätt utanför en hälso- och sjukvårdsmiljö.
- Förekomsten av ett register efter marknadsföring i vilket hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att skriva in patienter.

Utbildningsmaterialet för icke hälso- och sjukvårdspersonal ska innehålla information om följande viktiga punkter:

- Det finns begränsade data om användningen av detta läkemedel i hemmet eller för självadministrering.
- För vissa patienter kan läkaren bestämma att Ruconest kan administreras utanför en klinisk miljö av icke hälso- och sjukvårdspersonal såsom en familjemedlem eller genom självadministrering.

- Användning av Ruconest är endast godkänd för akuta attacker av hereditärt angioödem.
- Nödvändiga färdigheter måste uppnås av icke hälso- och sjukvårdspersonal innan Ruconest kan administreras på ett säkert och effektivt sätt utanför kliniken.
- En läkare ska ge utbildning i följande delar:
 - Försiktighet vid förvaring
 - Dosberäkning och indikation (dvs. endast akuta HAE-attacker)
 - Förberedelse av en dos Ruconest (50 E/kg upp till 4 200 E) genom beredning av en eller två injektionsflaskor
 - Metod för beredning av varje injektionsflaska med pulver
 - Teknik för intravenös injektion
 - Metod och hastighet vid administrering av en dos Ruconest
 - Vägledning om användning av en andra dos av Ruconest
 - Anvisning om att omedelbart uppsöka läkare om det ej går att komma åt venen, vid brist på effekt, i händelse av en biverkning inklusive överkänslighet eller efter självadministrering av Ruconest för en akut HAE-attack i larynx
 - Information om nödvändigheten av att föra dagbok för att dokumentera alla behandlingar som administreras i hemmet och att ta med den till varje besök. Insamlad information ska innefatta:
 - Datum och tidpunkt för behandling
 - Batchnummer och dos
 - Svar på behandling
 - Eventuella biverkningar

Patientdagboken ska innehålla följande viktiga uppgifter:

- Datum och tidpunkt för behandling
- Batchnummer och dos
- Svar på behandlingen
- Eventuella biverkningar

Patientkortet ska innehålla följande viktiga uppgifter:

- Att patienten får Ruconest som behandling mot anfall av akut hereditärt angioödem.
- Att Ruconest erhålls från mjölk från transgena kaniner och innehåller spår av kaninprotein.
- Vikten av att övervaka kliniska tecken och symtom på överkänslighet och att patienten omedelbart ska uppsöka sjukvård om sådana symtom uppträder under eller efter administrering av Ruconest.
- Uppgift om att patienten ska bära med sig kortet och alltid visa det för hälso- och sjukvårdspersonal som behandlar dem vid akuta anfall av hereditärt angioödem.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG FÖR INJEKTIONSFLASKA****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Ruconest 2100 E pulver till injektionsvätska, lösning
konestat alfa

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En injektionsflaska innehåller 2100 E konestat alfa, motsvarande 2100 E/14 ml efter beredning, eller en koncentration av 150 E/ml.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnena:
Sackaros,
Natriumcitrat (E331),
Citronsyra.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till injektionsvätska, lösning.
1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
För intravenös användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Pharming Group N.V.
Darwinweg 24
NL-2333 CR Leiden
Nederländerna

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/10/641/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Ruconest

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING - I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

ADMINISTRERINGSKIT YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Ruconest 2100 E pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
konestat alfa

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En injektionsflaska med pulver innehåller 2100 E konestat alfa, motsvarande 2100 E/14 ml efter beredning, eller en koncentration av 150 E/ml.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen:
Sackaros,
Natriumcitrat (E331),
Citronsyra.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.

Ett administreringskit innehåller:

1 injektionsflaska med pulver
1 injektionsflaska med vätska
2 adaptrar för injektionsflaska
1 spruta
1 infusionsset med nål
2 spritkompresser
1 steril nonwoven-kompress
1 plåster

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
För intravenös användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.
Förvara injektionsflaskan med pulver i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Pharming Group N.V.
Darwinweg 24
NL-2333 CR Leiden
Nederländerna

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/10/641/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Ruconest

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING - I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

ADMINISTRERINGSKIT KARTONG FÖR INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ruconest 2100 E pulver till injektionsvätska, lösning
konestat alfa

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En injektionsflaska innehåller 2100 E konestat alfa, motsvarande 2100 E/14 ml efter beredning, eller en koncentration av 150 E/ml.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen:
Sackaros,
Natriumcitrat (E331),
Citronsyra.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till injektionsvätska, lösning.
1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
För intravenös användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvara injektionsflaskan i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Pharming Group N.V.
Darwinweg 24
NL-2333 CR Leiden
Nederländerna

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/10/641/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Ruconest

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING - I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETT PÅ INJEKTIONSFLASKA MED PULVER

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ruconest 2100 E pulver till injektionsvätska, lösning
konestat alfa
För i.v. användning.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

2100 E konestat alfa.

Efter beredning med 14 ml vatten för injektionsvätskor innehåller lösningen 150 E konestat alfa per ml.

6. ÖVRIGT

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETT PÅ INJEKTIONSFLASKA MED VÄTSKA**

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Vätska för Ruconest
Vatten för injektionsvätskor

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

20 ml

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedeln: Information till patienten

Ruconest 2100 E pulver till injektionsvätska, lösning konestat alfa

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Ruconest är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Ruconest
3. Hur du använder Ruconest
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Ruconest ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Ruconest är och vad det används för

Ruconest innehåller konestat alfa som aktiv substans. Konestat alfa är en rekombinant (ej framställt från blod) form av human C1-inhibitor (rhC1INH).

Ruconest är avsett att användas av vuxna och ungdomar med en sällsynt ärftlig blodsjukdom, hereditärt angioödem (HAE). HAE-patienter har brist på C1-inhibitorprotein i blodet. Detta kan leda till återkommande anfall med svullnad, magsmärta, andningssvårigheter och andra symtom.

Ruconest ges för att åtgärda bristen på C1-inhibitor och lindra symtomen vid akuta anfall av hereditärt angioödem (HAE).

2. Vad du behöver veta innan du använder Ruconest

Använd inte Ruconest

- om du är eller tror att du är allergisk mot kaniner.
- om du är allergisk mot konestat alfa eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du använder Ruconest.

Om du upplever allergiska reaktioner, t.ex. nässelutslag, hudutslag, klåda, yrsel, väsande andning, andningssvårigheter eller om tungan svullnar upp efter att du har fått Ruconest ska du söka vård akut så att dina allergiska symtom kan behandlas omedelbart.

Barn och ungdomar

Ruconest ska inte användas av barn under 12 års ålder.

Andra läkemedel och Ruconest

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Om du får tPA (tissue-type plasminogen activator) som akut behandling mot blodproppsbildning ska du inte samtidigt behandlas med Ruconest.

Graviditet och amning

Ruconest rekommenderas inte under graviditet och amning.

Om du planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Kör inte bil och använd inte verktyg eller maskiner om du känner dig yr eller har huvudvärk efter att ha fått Ruconest.

Ruconest innehåller natrium (19,5 mg per injektionsflaska)

Detta bör beaktas av patienter som ordinerats natriumfattig kost.

3. Hur du använder Ruconest

Behandling med Ruconest ska inledas av en läkare som är specialiserad på diagnos och behandling av hereditärt angioödem.

Ruconest ges direkt i en ven under ca 5 minuter av en läkare eller sjuksköterska. Dosen (upp till två injektionsflaskor) beräknas efter din vikt.

Oftast räcker en dos, men ytterligare en dos kan behövas. Högst två doser ska ges inom 24 timmar.

Användaranvisningen beskrivs tydligt i läkarens information och är bifogade.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Om dina symtom förvärras och/eller om du får hudutslag, stickningar i huden eller svårt att andas eller om ansiktet eller tungan sväller upp ska du söka vård **omedelbart**. **Dessa symtom kan tyda på att du har blivit allergisk mot Ruconest.**

Ruconest kan orsaka vissa biverkningar:

Vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare

- Huvudvärk

Mindre vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare

- Pirrande eller stickande känsla eller domningskänsla i huden eller i armar eller ben (parestesi)
- Yrsel, halsirritation
- Magsmärta, diarré, illamående
- Nässelutslag och svullnad i huden.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via **det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V**. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Ruconest ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.
Används före utgångsdatum som anges på kartongen och på injektionsflaskans etikett efter EXP.
Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 25 °C.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Innan Ruconest kan ges måste det lösas i vatten för injektionsvätskor. Detta görs av sjukvårdspersonal.
När läkemedlet har späts med vatten ska det användas omedelbart.
Använd inte detta läkemedel om lösningen är missfärgad eller innehåller partiklar.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är konestat alfa. En injektionsflaska innehåller 2100 enheter konestat alfa, motsvarande 2100 enheter per 14 ml efter beredning, eller en koncentration av 150 enheter/ml.

Övriga innehållsämnen är sackaros, natriumcitrat (E331) och citronsyra.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Ruconest levereras i en injektionsflaska av glas som innehåller ett vitt till benvitt pulver till injektionsvätska, lösning. När pulvret har lösts i vatten för injektionsvätskor är lösningen klar och färglös.

Ruconest levereras i en kartong som innehåller en injektionsflaska med pulver.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning:

Pharming Group N.V.
Darwinweg 24
NL-2333 CR Leiden
Nederländerna

Tillverkare:

Pharming Technologies B.V.
Darwinweg 24
NL-2333 CR Leiden
Nederländerna

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.

✂-----

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

DOSERING OCH ADMINISTRERINGSSÄTT

Kroppsvikt upp till 84 kg

- En intravenös injektion med 50 E/kg kroppsvikt.

Kroppsvikt 84 kg eller mer

- En intravenös injektion med 4200 E (två injektionsflaskor).

I de flesta fall räcker en dos av Ruconest för att behandla ett akut anfall av angioödem.

Vid otillräckligt kliniskt svar kan ytterligare en dos (50 E/kg kroppsvikt upp till 4200 E) administreras.

Högst två doser ska ges inom 24 timmar.

Dosberäkning

Bestäm patientens kroppsvikt.

Kroppsvikt upp till 84 kg

- För patienter med kroppsvikt upp till 84 kg beräknas den volym som ska administreras med nedanstående formel:

$$\text{Volym att administrera (ml)} = \frac{\text{kroppsvikt (kg)} \times 50 \text{ (E/kg)}}{150 \text{ (E/ml)}} = \frac{\text{kroppsvikt (kg)}}{3}$$

Kroppsvikt 84 kg eller mer

- För patienter med kroppsvikt 84 kg eller mer är den volym som ska administreras 28 ml, motsvarande 4200 E (2 injektionsflaskor).

Späd *varje injektionsflaska* med 14 ml vatten för injektionsvätskor (se avsnittet om beredning nedan).

Den färdigberedda lösningen i varje injektionsflaska innehåller 2100 E konestat alfa vid

koncentrationen 150 E/ml.

Korrekt volym färdigberedd lösning ska administreras som en långsam intravenös injektion under ca 5 minuter.

SÄRSKILD FÖRSIKTIGHET VID DESTRUKTION OCH ANNAN HANTERING

Varje injektionsflaska med Ruconest är avsedd för engångsbruk.

Aseptisk teknik ska användas för beredning, sammanslagning och blandning av lösningarna.

Beredning

Varje injektionsflaska med Ruconest (2100 E) ska spädas med 14 ml vatten för injektionsvätskor.

Vatten för injektionsvätskor ska tillsättas långsamt för att undvika kraftig inverkan på pulvret och

sedan blandas varsamt för att minimera skumbildning i lösningen. Den färdigberedda lösningen i varje

injektionsflaska innehåller 2100 E konestat alfa vid koncentrationen 150 E/ml. Lösningen är klar och

färglös.

Den färdigberedda lösningen i varje injektionsflaska ska inspekteras visuellt. Inga partiklar och ingen

missfärgning ska förekomma. Lösningar med partiklar eller missfärgning ska kasseras. När läkemedlet

har späts med vatten ska det användas omedelbart.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Bipacksedeln: Information till patienten

Ruconest 2100 E pulver och vätska till injektionsvätska, lösning konestat alfa

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Ruconest är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Ruconest
3. Hur du använder Ruconest
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Ruconest ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Ruconest är och vad det används för

Ruconest innehåller konestat alfa som aktiv substans. Konestat alfa är en rekombinant (ej framställt från blod) form av human C1-inhibitor (rhC1INH).

Ruconest är avsett att användas av vuxna och ungdomar med en sällsynt ärftlig blodsjukdom, hereditärt angioödem (HAE). HAE-patienter har brist på C1-inhibitorprotein i blodet. Detta kan leda till återkommande anfall med svullnad, magsmärta, andningssvårigheter och andra symtom.

Ruconest ges för att åtgärda bristen på C1-inhibitor och lindra symtomen vid akuta anfall av hereditärt angioödem (HAE).

2. Vad du behöver veta innan du använder Ruconest

Använd inte Ruconest

- om du är eller tror att du är allergisk mot kaniner.
- om du är allergisk mot konestat alfa eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du använder Ruconest.

Om du upplever allergiska reaktioner, t.ex. nässelutslag, hudutslag, klåda, yrsel, väsande andning, andningssvårigheter eller om tungan svullnar upp efter att du har fått Ruconest ska du söka vård akut så att dina allergiska symtom kan behandlas omedelbart.

Barn och ungdomar

Ruconest ska inte användas av barn under 12 års ålder.

Andra läkemedel och Ruconest

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Om du får tPA (tissue-type plasminogen activator) som akut behandling mot blodproppsbildning ska du inte samtidigt behandlas med Ruconest.

Graviditet och amning

Ruconest rekommenderas inte under graviditet och amning.

Om du planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Kör inte bil och använd inte verktyg eller maskiner om du känner dig yr eller har huvudvärk efter att ha fått Ruconest.

Ruconest innehåller natrium (19,5 mg per injektionsflaska)

Detta bör beaktas av patienter som ordinerats natriumfattig kost.

3. Hur du använder Ruconest

Behandling med Ruconest ska inledas av en läkare som är specialiserad på diagnos och behandling av hereditärt angioödem.

Ruconest måste ges av en läkare eller sjuksköterska tills du eller din vårdare har fått tillräcklig utbildning i hur Ruconest ska användas och klarar av att injicera läkemedlet.

Använd alltid detta läkemedel exakt enligt beskrivningen i denna bipacksedel eller enligt anvisningar från läkare eller sjuksköterska. Rådfråga läkare eller sjuksköterska om du är osäker.

Ruconest ges i en ven under cirka 5 minuter. Dosen beräknas efter din kroppsvikt. Oftast räcker en dos, men ytterligare en dos kan behövas. Högst två doser, beräknade enligt steg 7, ska ges inom 24 timmar.

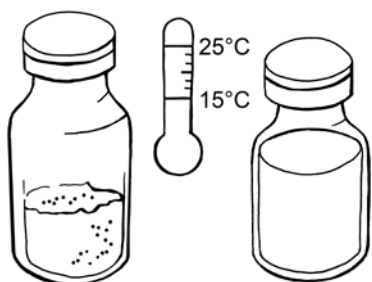
Du eller din vårdare får inte injicera Ruconest förrän läkare eller sjuksköterska har gett tillräckliga anvisningar och lämplig utbildning i hur läkemedlet ska användas.

Bruksanvisning

Ruconest får inte blandas eller ges tillsammans med andra läkemedel eller lösningar. Nedan beskrivs hur Ruconest-lösningen ska beredas och ges.

Innan du börjar

- Kontrollera att kittet är komplett och innehåller alla komponenter som anges i avsnitt 6 i den här bipacksedeln.
 - Förutom kittet behövs följande:
 - ett åtsnörande förband
 - tejp för att fästa nålen
 - Inspektera injektionsflaskor och övriga komponenter.
 - alla injektionsflaskor måste vara förslutna med plastlock och aluminiumlock och får inte ha synliga skador, t.ex. sprickor i glaset.
 - kontrollera utgångsdatumet. Använd aldrig kitkomponenter efter utgångsdatumet som anges på den stora ytterkartongen.
- Inom en och samma kitlåda kan olika komponenter ha olika utgångsdatum. Utgångsdatumet på ytterkartongen återger datumet för komponenten med den kortaste hållbarhetstiden.
- Låt antalet injektionsflaskor med pulver och vätska som behövs enligt steg 1 rumstempereras.



Förbereda lösning

Steg 1: Rengöring och andra krav

- Tvätta händerna noga.
- Placera injektionsflaskorna med pulver och vätska på en plan och ren yta.
 - kroppsvikt 42 kg eller mindre: 1 injektionsflaska med pulver och 1 injektionsflaska med vätska
 - kroppsvikt över 42 kg: 2 injektionsflaskor med pulver och 2 injektionsflaskor med vätska
- Placera adaptrarna för injektionsflaskor på arbetsytan. Ta inte av adapterförpackningen.
 - 2 adaptrar om det behövs 1 injektionsflaska med pulver och 1 injektionsflaska med vätska
 - 4 adaptrar om det behövs 2 injektionsflaskor med pulver och 2 injektionsflaskor med vätska
- Placera sprutan (sprutor) på arbetsytan. Ta inte av sprutförpackningen.
 - 1 spruta om det behövs 1 injektionsflaska med pulver och 1 injektionsflaska med vätska
 - 2 sprutor om det behövs 2 injektionsflaskor med pulver och 2 injektionsflaskor med vätska.

Steg 2: Desinficera propparna på injektionsflaskorna

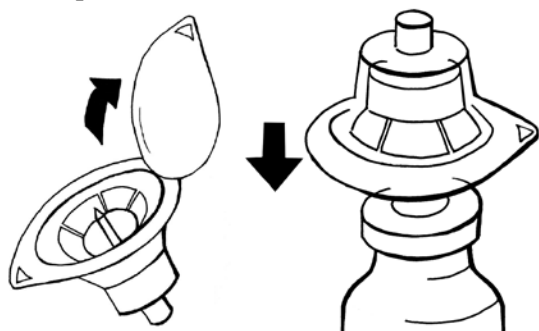
- Ta av plastlocken från injektionsflaskorna med pulver och vätska.
- Använd en spritkompress för att desinficera propparna på injektionsflaskorna och vänta i minst 30 sekunder tills propparna har torkat.



- Efter desinficering ska du inte röra vid propparna med fingrarna eller med något annat.

Steg 3: Montera adaptrarna på injektionsflaskorna

- Ta en förpackad adapter i ena handen och ta av locket. Adaptern ska vara kvar i plastförpackningen.
- Tryck fast adaptern på en injektionsflaska med pulver samtidigt som du penetrerar proppen, tills adaptern klickar fast på injektionsflaskans hals.

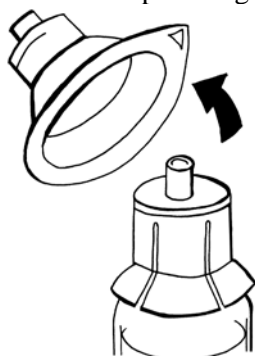


- Låt förpackningen sitta kvar på adaptern tills du ansluter sprutan i steg 4 och 5.
- Upprepa ovanstående steg för monteringen av en adapter på injektionsflaskan med vätska. Alla adaptrar som medföljer kittet är identiska.

- Om du behöver använda ytterligare en injektionsflaska med pulver och en med vätska upprepar du ovanstående steg.

Steg 4: Dra upp vätska

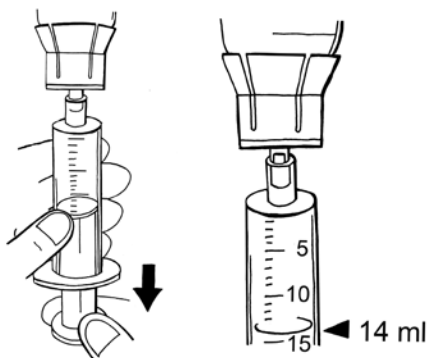
- Ta ut en steril spruta ur dess förpackning.
- Ta av förpackningen från adaptern på injektionsflaskan med vätska.



- Håll i adaptern med ena handen. Med den andra handen ansluter du sprutan och säkrar den genom att vrida den medurs tills det tar emot.



- Vänd hela enheten – injektionsflaskan med vätska, adaptern och sprutan – upp och ned. Håll enheten vertikalt medan du långsamt drar upp 14 ml vätska. Om det syns luftbubblor ska du minimera dem så långt som möjligt genom att knacka försiktigt på sprutan och anbringa ett lätt tryck genom att trycka in kolven i sprutan. Fortsätt att fylla sprutan med 14 ml vätska.



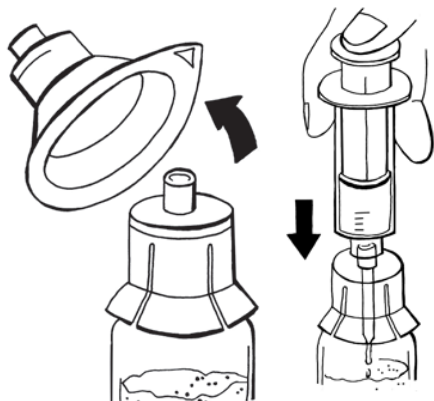
- Lossa sprutan från adaptern genom att vrida den moturs.



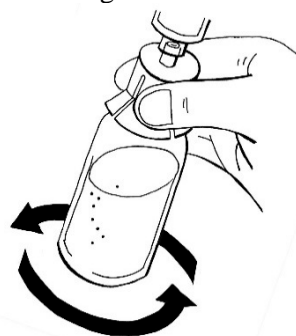
- Lämna kvar resten av vätskan i injektionsflaskan och kassera injektionsflaskan.
- Placera sprutan på arbetsytan men låt inte sprutspetsen vidröra ytan eller något annat föremål.

Steg 5: Tillsätt vätska till pulvret och upplösning

- Ta av förpackningen från adaptern på injektionsflaskan med pulver.
- Ta sprutan med vätska som du förberedde i steg 4.
- Håll i adaptern med ena handen och anslut sprutan. Säkra sprutan genom att vrida den medurs tills det tar emot.
- För att minimera skumbildning, spruta in vätskan långsamt, i en enda rörelse, i injektionsflaskan med pulver.



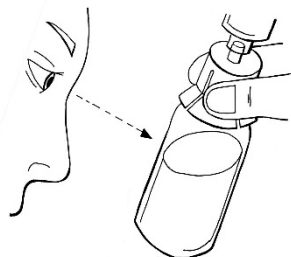
- Lämna kvar sprutan på adaptern och snurra injektionsflaskan försiktigt i ungefär en halv minut. Skaka inte. Efter snurrandet låter du injektionsflaskan stå på arbetytan under några minuter tills lösningen är klar. Om det fortfarande finns ouplöst pulver kvar upprepas proceduren.



- Upprepa steg 4 och 5 om du behöver bereda ytterligare en lösning.

Steg 6: Kontrollera färdigberedda lösningar

- Kontrollera att pulvret i injektionsflaskan (-flaskorna) är helt upplöst och att kolven är helt nedtryckt i sprutan.
- När pulvret är upplöst ska lösningen vara klar och färglös.
- Använd inte den färdigberedda lösningen om den är grumlig, innehåller partiklar eller har ändrat färg. Informera hälso- och sjukvårdspersonal om detta händer. Små mängder skum är acceptabelt.



Steg 7: Dra upp färdigberedd lösning

- Beräkna hur många milliliter färdigberedd lösning som ska injiceras.

Kroppsvikt	Milliliter färdigberedd lösning som ska injiceras
under 84 kg	kroppsvikt i kg delat med tre
84 kg eller mer	28 ml

- Dra upp volymen av färdigberedd lösning medan du håller sprutan vertikalt. Om du har förberett:

- en injektionsflaska med lösning drar du upp den beräknade volymen
- två injektionsflaskor och din kroppsvikt är under 84 kg drar du på liknande sätt upp:
 - a) 14 ml från den första injektionsflaskan
 - b) från den andra injektionsflaskan drar du upp skillnaden mellan din beräknade volym och de 14 millilitrarna från den andra injektionsflaskan
- två injektionsflaskor och din kroppsvikt är 84 kg eller mer drar du upp 14 ml från varje injektionsflaska i varje spruta.

Om det syns luftbubblor ska du minimera dem så långt möjligt genom att knacka försiktigt på sprutan och skapa ett lätt tryck genom att trycka in kolven i sprutan. Fortsätt att fylla sprutan med den volym som behövs.



- Överskrid aldrig volymen 14 ml per spruta.
- Lossa sprutan (sprutorna) genom att vrida den (dem) moturs och kassera injektionsflaskan (-flaskorna) tillsammans med adaptern.
- Placera sprutan (sprutorna) på arbetsytan men låt inte sprutspetsen vidröra ytan eller något annat föremål.

Steg 8: Kontrollera färdigberedda sprutor

- Kontrollera igen att volymen i sprutan (sprutorna) som du förberedde i steg 7 är korrekt.

Administrering i en ven

Det är mycket viktigt att den färdigberedda lösningen injiceras direkt i en ven och inte i en artär eller i omgivande vävnad.

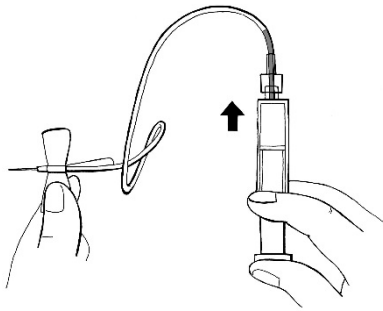
Injicera Ruconest-lösningen omedelbart efter beredning, helst medan du sitter ned.

Steg 9: Erforderliga komponenter

- Kontrollera att alla erforderliga komponenter finns på arbetsytan:
 - 1 eller 2 sprutor med färdigberedd lösning
 - 1 infusionsset med 25 G-nål
 - 1 spritkompress
 - 1 steril nonwoven-kompress
 - 1 plåster
 - 1 åtsnörande förband
 - 1 tejpbiter för att fästa nålen

Steg 10: Förbered infusionssetet

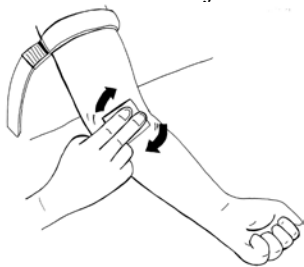
- Ta av skruvlocket från änden av infusionssetet. Det är änden utan nål.
- Håll i denna ände med ena handen, anslut sprutspetsändan och säkra genom att vrida medurs tills det tar emot.
- Håll i sprutan med spetsen uppåt. Tryck försiktigt på sprutkolven för att fylla infusionssetet noggrant med den färdigberedda lösningen.



- Kontrollera att det inte finns någon luft i sprutan, infusionsslangen eller nålen.

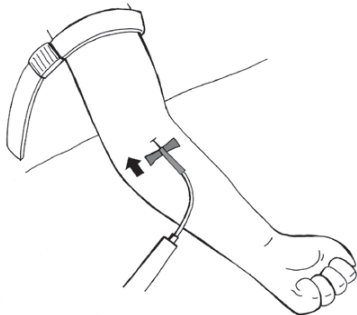
Steg 11: Förbered injektionsstället

- Placera det åtsnörande förbandet ovanför injektionsstället – helst mitt på överarmen. Dra åt för att komprimera venen. Förstärk detta genom att knyta handen.
- Känn med andra handen efter en lämplig ven.
- Desinficera injektionsstället nogga med en spritkompress och låt huden torka.

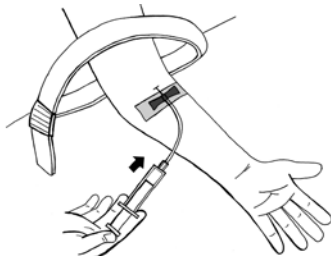


Steg 12: Administrera den färdigberedda lösningen

- Ta av nålskyddet.
- Stick försiktigt in nålen på infusionssetet, med så liten vinkel som möjligt, i venen.

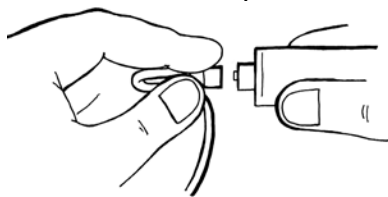


- Säkra nålen med en bit tejp, cirka 7 cm lång, över vingarna på nålen.
- Dra försiktigt tillbaka sprutkolven något tills du ser att blod dras upp i slangen, för att försäkra dig om att nålen ligger i venen.
- Släpp efter på det åtsnörande förbandet.
- Om det inte finns något blod i slangen drar du ut nålen, upprepar alla steg från början av steg 11 och flyttar nålen.
- Om det finns blod injicerar du försiktigt lösningen i venen, så som visas på bilden. Injicera under cirka 5 minuter.



- Om du har förberett två sprutor:
 - vik slangen nära kopplingen på infusionssetet för att förhindra bakåtföde.

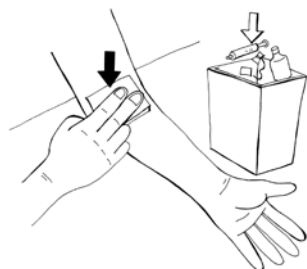
- skruva loss den tomma sprutan från infusionssetet och ersätt den omedelbart med den andra sprutan.



- vik tillbaka slangen och injicera försiktigt denna lösning på samma sätt som den första sprutan.

Steg 13: Efter administrering

- Ta försiktigt bort tejp som säkrar nålen och dra ut nålen ur venen.
- Så snart du har dragit ut nålen ska du **trycka** den sterila kompressen mot injektionsstället i några minuter för att reducera blödning.



- Sedan sätter du plåster på injektionsstället.
- Vik ned den gula skyddshättan över nålen.
- Kassera på ett säkert sätt det använda infusionssetet med nål, oanvänd lösning, sprutan och den tomma injektionsflaskan i en lämplig behållare för medicinskt avfall eftersom dessa material kan skada andra om de inte kasseras på rätt sätt. Återanvänd inte utrustning.

Steg 14: Dokumentera administreringen

Registrera (t.ex. i din dagbok):

- datum och tid för administreringen
- batchnumret som står på etiketten på injektionsflaskan med pulver.

Om du har använt för stor mängd av Ruconest

Kontakta läkare eller närmaste sjukhus om detta händer.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Om dina symtom förvärras och/eller om du får hudutslag, stickningar i huden eller svårt att andas eller om ansiktet eller tungan sväller upp ska du söka vård **omedelbart**. **Dessa symtom kan tyda på att du har blivit allergisk mot Ruconest.**

Ruconest kan orsaka vissa biverkningar:

Vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare

- Huvudvärk

Mindre vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare

- Pirrande eller stickande känsla eller domningskänsla i huden eller i armar eller ben (parestesi)
- Yrsel, halsirritation

- Magsmärta, diarré, illamående
- Nässelutslag och svullnad i huden.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via **det nationella rapporteringssystemet** listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Ruconest ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och på injektionsflaskans etikett efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvara injektionsflaskan med pulver i dess kartong. Ljuskänsligt.

Innan Ruconest kan ges måste pulvret lösas i vätskan som medföljer i förpackningen (se avsnitt 3).

När läkemedlet har beretts ska det användas omedelbart.

Använd inte detta läkemedel om du efter upplösningen av pulvret ser att lösningen är missfärgad eller innehåller partiklar. Små mängder skum är acceptabelt.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Injektionsflaska med pulver:

- Den aktiva substansen är konestat alfa. En injektionsflaska med pulver innehåller 2100 enheter konestat alfa, motsvarande 2100 enheter per 14 ml efter beredning, eller en koncentration av 150 enheter/ml.
- Övriga innehållsämnen i pulvret är sackaros, natriumcitrat (E331) och citronsyra.

Injektionsflaska med vätska:

- Innehållsämnet i vätskan är vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Ruconest levereras i en injektionsflaska av glas som innehåller ett vitt till benvitt pulver till injektionsvätska, lösning tillsammans med en injektionsflaska av glas som innehåller en klar, färglös vätska för att lösa upp pulvret. När pulvret har lösts i vatten för injektionsvätskor är lösningen klar och färglös.

Ruconest levereras som ett administreringskit i en kartong som innehåller:

- 1 injektionsflaska med 2 100 E pulver
- 1 injektionsflaska med 20 ml vätska
- 2 adaptrar för injektionsflaska
- 1 spruta
- 1 infusionsset med 35 cm slang och 25 G nål
- 2 spritkompresser
- 1 steril nonwoven-kompress
- 1 plåster

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning:

Pharming Group N.V.

Darwinweg 24

NL-2333 CR Leiden

Nederländerna

Tillverkare:

Pharming Technologies B.V.

Darwinweg 24

NL-2333 CR Leiden

Nederländerna

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats

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



Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

DOSERING OCH ADMINISTRERINGSSÄTT

Kroppsvikt upp till 84 kg

- En intravenös injektion med 50 E/kg kroppsvikt.

Kroppsvikt 84 kg eller mer

- En intravenös injektion med 4200 E (två injektionsflaskor).

I de flesta fall räcker en dos av Ruconest för att behandla ett akut anfall av angioödem.

Vid otillräckligt kliniskt svar kan ytterligare en dos (50 E/kg kroppsvikt upp till 4200 E) administreras.

Högst två doser ska ges inom 24 timmar.

Dosberäkning

Bestäm patientens kroppsvikt.

Kroppsvikt upp till 84 kg

- För patienter med kroppsvikt upp till 84 kg beräknas den volym som ska administreras med nedanstående formel:

$$\text{Volym att administrera (ml)} = \frac{\text{kroppsvikt (kg)} \times 50 \text{ (E/kg)}}{150 \text{ (E/ml)}} = \frac{\text{kroppsvikt (kg)}}{3}$$

Kroppsvikt 84 kg eller mer

- För patienter med kroppsvikt 84 kg eller mer är den volym som ska administreras 28 ml, motsvarande 4200 E (2 injektionsflaskor).

Späd *varje injektionsflaska* med 14 ml vatten för injektionsvätskor (se avsnittet om beredning nedan).

Den färdigberedda lösningen i varje injektionsflaska innehåller 2100 E konestat alfa vid koncentrationen 150 E/ml.

Korrekt volym färdigberedd lösning ska administreras som en långsam intravenös injektion under ca 5 minuter.

SÄRSKILD FÖRSIKTIGHET VID DESTRUKTION OCH ANNAN HANTERING

Beredning och hantering

Varje injektionsflaska med Ruconest är endast avsedd för engångsbruk.

Ruconest är avsett för intravenös administrering efter beredning med vatten för injektionsvätskor. Aseptisk teknik ska användas för beredning, sammanslagning och blandning av lösningarna.

Beredning

1. Varje injektionsflaska med Ruconest (2 100 E) ska spädas med 14 ml vatten för injektionsvätskor.
2. Desinficera gummipropparna på injektionsflaskorna med pulver och vätska och tryck en adapter för injektionsflaska på varje injektionsflaska med pulver och vätska tills den klickar fast på injektionsflaskans hals.
3. Anslut sprutan till adaptern på injektionsflaskan med vätska och vrid medurs tills den låses fast. Dra upp 14 ml vätska. Lossa sprutan från adaptern genom att vrida moturs. Upprepa detta steg om du måste bereda två injektionsflaskor med pulver.
4. Anslut en spruta med vätska till adaptern på injektionsflaskan med pulver och vrid medurs tills den låses fast. Vatten för injektionsvätskor ska tillsättas långsamt för att undvika kraftig inverkan på pulvret och blandas varsamt för att minimera skumbildning i lösningen. Låt sprutan sitta kvar på adaptern. Upprepa detta steg om du behöver bereda ytterligare en injektionsflaska med pulver.
5. Den färdigberedda lösningen innehåller 150 E/ml och är en klar, färglös lösning. Den färdigberedda lösningen i varje injektionsflaska ska inspekteras visuellt. Inga partiklar och ingen missfärgning ska förekomma. Lösningar med partiklar eller missfärgning ska inte användas. Små mängder skum är acceptabelt. Läkemedlet ska användas omedelbart.

Administrering

1. Dra upp erforderlig mängd av den färdigberedda lösningen. Överskrid aldrig 14 ml per spruta. Lossa sprutan (sprutorna) genom att vrida moturs och kassera injektionsflaskan (-flaskorna) tillsammans med adaptern.
2. Anslut infusionssetet till sprutan och vrid medurs tills det låses fast. Håll sprutan med spetsen uppåt och tryck försiktigt på kolven för att fylla infusionssetet med lösningen.
3. Desinficera injektionsstället med en spritkompress. Ta bort nålskyddet från nålen på infusionssetet och för försiktigt in nålen i venen.
4. Kontrollera att det åtsnörande förbandet har lossats. Injicera varsamt lösningen i venen – injicera under cirka 5 minuter.
5. Om två sprutor är förberedda: vik slangen för att förhindra bakåtföde, skruva loss den tomma sprutan från infusionssetet (moturs) och ersätt den omedelbart med den andra sprutan. Injicera varsamt lösningen från den andra sprutan.

Kassering

Kassera på ett säkert sätt det använda infusionssetet med nål, oanvänd lösning, sprutan och den tomma injektionsflaskan i en lämplig behållare för medicinskt avfall eftersom dessa produkter kan skada andra om de inte kasseras på rätt sätt. Återanvänd inte utrustning.

BILAGA IV

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÅL TILL ÅNDRING AV VILLKOREN FÖR GODKÅNNANDENA FÖR FÖRSÅLJNING

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till PRAC:s utredningsprotokoll om den periodiska säkerhetsrapporten för konestat alfa är CHMP:s slutsatser följande:

PRAC har tagit kännedom om data från fas 1 hudpricktest C1 1113 efter godkännande, vilket visade att ingen av de tio patienterna med komjökallergi hade drabbats av allergisk reaktion mot Ruconest när det administrerades i ett pricktest, intrakutant test och genom subkutan provokationsdos av Ruconest och att sannolikheten för korsreaktioner på värdrelaterade föroreningar därför förefaller låg. PRAC noterade dessutom att man inom ramen för Ruconest variationsprocedur II/32 kommit överens om att mätning av immunoglobulin E för att detektera patienter med allergi mot kanin inte var nödvändigt före tilldelning av Ruconest. Med hänsyn taget till alla tillgängliga data om Ruconest, ansåg PRAC därför att Ruconests produktinformation ska revideras så att rekommendationen om genomförande av hudpricktest för korsreaktion med komjök tas bort från avsnitt 4.4 i produktresumén och att ta bort kravet på att inkludera information om ett protokoll för hudpricktest för möjliga risker av korsreaktioner hos patienter med komjökallergi från utbildningsmaterialet i Bilaga IID. CHMP instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännandet för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för konestat alfa anser CHMP att nytta-riskförhållandet för läkemedlet som innehåller konestat alfa är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CHMP rekommenderar att villkoren för godkännandet för försäljning ändras.