

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Ruconest 2100 jedinica prašak za otopinu za injekciju.

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 2100 jedinica konestata alfa, što odgovara količini od 2100 jedinica u 14 ml nakon rekonstitucije ili koncentraciji od 150 jedinica/ml.

Konestat alfa je rekombinantni analog ljudskog inhibitora C1 esteraze (rhC1-INH) proizveden tehnologijom rekombinantne DNK iz mlijeka transgeničnih kunića.

Aktivnost 1 jedinice konestata alfa odgovara inihibirajućoj aktivnosti C1 esteraze u 1 ml prikupljene normalne plazme.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna bočica sadrži približno 19,5 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za injekciju.

Bijeli do gotovo bijeli prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Ruconest je indiciran za liječenje akutnih napada angioedema u odraslih, adolescenata i djece (u dobi od 2 godine i više) s nasljednim angioedemom zbog nedostatka inhibitora C1 esteraze.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje Ruconestom potrebno je započeti pod vodstvom i nadzorom liječnika s iskustvom u dijagnostici i liječenju nasljednog angioedema.

Doziranje u odraslih, adolescenata i djece u dobi od 2 godine i više

Tjelesna težina do 84 kg

- Jedna intravenska injekcija od 50 U/kg tjelesne težine.

Tjelesna težina 84 kg ili veća

- Jedna intravenska injekcija od 4200 U (2 bočice).

U većini slučajeva za liječenje akutnog napada angioedema dovoljna je jedna doza Ruconesta. U slučaju nedostatnog kliničkog odgovora, na temelju prosudbe liječnika moguće je primijeniti dodatnu dozu (50 U/kg tjelesne težine do najviše 4200 U) (vidjeti dio 5.1).

- U odraslih i adolescenata može se primijeniti dodatna doza ako bolesnik nije reagirao na odgovarajući način nakon 120 minuta.
- U djece se dodatna doza može primijeniti ako bolesnik nije reagirao na odgovarajući način nakon 60 minuta.

Tijekom 24 sata ne smiju se primijeniti više od dvije doze.

Izračun doze

Utvrđite tjelesnu težinu bolesnika.

Tjelesna težina do 84 kg

- U bolesnika tjelesne težine do 84 kg volumen potreban za primjenu izračunajte prema sljedećoj formuli:

$$\text{Volumen za primjenu (ml)} = \frac{\text{tjelesna težina (kg)} \times 50 \text{ (U/kg)}}{150 \text{ (U/ml)}} = \frac{\text{tjelesna težina (kg)}}{3}$$

Tjelesna težina 84 kg ili veća

- U bolesnika težine 84 kg ili veće volumen potreban za primjenu iznosi 28 ml, što odgovara količini od 4200 U (2 bočice).

Pedijatrijska populacija

Ruconest se može primjenjivati u pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 2 i više godina) u istoj dozi kao u odraslih (50 U/kg tjelesne težine).

Sigurnost i djelotvornost Ruconesta u djece mlađe od 2 godine nisu ustanovljene. Nema dostupnih kliničkih podataka.

Stariji bolesnici (≥ 65 godina)

Podaci za bolesnike starije od 65 godina su ograničeni.

Nema osnove za pretpostavku da bi bolesnici stariji od 65 godina drukčije odgovorili na Ruconest.

Oštećenje bubrežne funkcije

Budući da se konestat alfa ne uklanja putem bubrega, u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije nije potrebna nikakva prilagodba doze.

Oštećenje jetrene funkcije

Nema kliničkih podataka o primjeni Ruconesta u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije. Zbog oštećenja jetrene funkcije poluvijek konestata alfa u plazmi mogao bi se produljiti, ali se to ne smatra klinički značajnim. Nije moguće dati preporuku o prilagodbi doze.

Način primjene

Za intravensku primjenu.

Ruconest mora primijeniti zdravstveni radnik.

Za uputu o rekonstituciji Ruconesta prije primjene vidjeti dio 6.6.

Potrebni volumen rekonstituirane otopine potrebno je primijeniti kao sporu intravensku injekciju tijekom približno 5 minuta.

4.3 Kontraindikacije

- dokazana ili suspektna alergija na kuniće (vidjeti dio 4.4)
- preosjetljivost na djelatnu ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Konestat alfa dobiven je iz mlijeka transgeničnih kunića i sadrži tragove proteina kunića. Prije početka liječenja Ruconestom bolesnike je potrebno pitati o prethodnoj izloženosti kunićima te o znakovima i

simptomima koji upućuju na alergijsku reakciju.

Nije moguće isključiti reakcije preosjetljivosti.

Tijekom i nakon razdoblja primjene sve je bolesnike potrebno pomno nadzirati i pratiti pojavu bilo kojeg simptoma preosjetljivosti. Bolesnike je potrebno obavijestiti o ranim znacima reakcija preosjetljivosti, uključujući koprivnjaču, generaliziranu urtikariju, stezanje u prsištu, piskanje, hipotenziju i anafilaksiju. Ako se ovi simptomi pojave nakon primjene, bolesnici bi trebali obavijestiti svog liječnika.

U slučaju anafilaktičkih reakcija ili šoka, potrebno je poduzeti hitne mjere liječenja.

Iako se križna reaktivnost između kravljeg mlijeka i mlijeka kunića ne smatra vjerojatnom, mogućnost takve križne reaktivnosti u bolesnika s dokazanom kliničkom alergijom na kravlje mlijeko nije moguće isključiti pa po primjeni Ruconesta bolesnika treba pratiti na znakove i simptome preosjetljivosti.

Natrij

Jedna bočica Ruconesta sadrži 19,5 mg natrija. O tome treba voditi računa u bolesnika s ograničenjem unosa natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Znanstvena literatura upućuje na interakcije s lijekovima koji sadrže tkivni aktivator plazminogena (tPA) i C1-INH. Ruconest se ne smije primijeniti istodobno s tPA.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća i dojenje

Nema iskustava s primjenom Ruconesta u trudnica i dojilja.

U jednom ispitivanju na životinjama primijećena je reproduktivna toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Primjena Ruconesta ne preporučuje se tijekom trudnoće i dojenja osim u slučajevima kada liječnik procjenjuje da su koristi veće od mogućih rizika.

Plodnost

Nema podataka o učincima Ruconesta na plodnost muškaraca i žena.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Na temelju poznatog farmakološkog profila i profila nuspojava Ruconesta, ne očekuju se učinci na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, nakon primjene Ruconesta prijavljene su glavobolja, vrtoglavica i omaglica, iako one mogu biti i posljedica napada nasljednog angioedema. Bolesnike je potrebno savjetovati da ne upravljaju vozilima i da ne rade sa strojevima ako osjete glavobolju, vrtoglavicu ili omaglicu.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Zabilježen je jedan slučaj preosjetljivosti u kliničkim ispitivanjima s Ruconestom. Najčešća nuspojava zabilježena nakon primjene Ruconesta je mučnina.

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima na bolesnicima s nasljednim angioedemom nakon liječenja akutnog napada Ruconestom prikazane su u nastavku.

U pogledu ozbiljnosti nuspojave su obično blage do umjerene. Incidencija nuspojava bila je slična u

svim doznim skupinama i nije se povećavala nakon ponovljene primjene.

Učestalost nuspojava navedenih u nastavku definirana je prema sljedećim kategorijama:

vrlo često ($\geq 1/10$)

često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)

vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)

nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja	Manje često
	Vrtoglavica	Manje često
	Hipoestezija	Manje često
	Omaglica	Manje često
Poremećaji uha i labirinta	Oticanje ušiju	Manje često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta	Iritacija grla	Manje često
Poremećaji probavnog sustava	Mučnina	Često
	Dijareja	Manje često
	Nelagoda u abdomenu	Manje često
	Oralna parestezija	Manje često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Urtikarija	Manje često

Pedijatrijska populacija

U programu kliničkog razvoja 37 djece i adolescenata (u dobi od 5 do 17 godina) s nasljednim angioedemom liječeno je za 124 akutna napada angioedema. Učestalost, vrsta i težina nuspojava u djece i adolescenata bile su slične onima u odraslih.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Nisu dostupni klinički podaci o predoziranju.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Ostali hematološki pripravci, lijekovi za liječenje nasljednog (hereditarnog) angioedema, ATK oznaka: B06AC04.

Protein plazme C1-INH glavni je regulator aktivacije sustava kontakta i komplemenata *in vivo*.

Bolesnici s nasljednim angioedemom imaju heterozigotni nedostatak plazmatskog proteina C1-INH. Zbog toga su podložni nekontroliranoj aktivaciji sustava kontakta i komplementa praćenom stvaranjem medijatora upale, što se klinički manifestira pojavom akutnih napada angioedema.

Konestat alfa, rekombinantni humani inhibitor esteraze komponente 1 (C1) komplementa (rhC1-INH), analog je humanog C1-INH, a dobiva se iz mlijeka kunića koji izražavaju gen koji kodira za humani C1-INH. Slijed aminokiselina konestata alfa identičan je endogenom C1-INH.

C1-INH ima inhibički učinak na nekoliko proteaza (ciljne proteaze) sustava kontakta i komplementa. Učinak konestata alfa na sljedeće ciljne proteaze procijenjen je *in vitro*: aktivirani C1s, kalikrein, faktor XIIa i faktor XIa. Kinetike inhibicije bile su usporedive s onima uočenim za humani C1-INH dobiven iz plazme.

Komponenta komplementa (protein) C4 supstrat je za aktivirani C1s. Bolesnici s nasljednim angioedemom imaju niske razine C4 u cirkulaciji. Kao i za C1-INH dobiven iz plazme, farmakodinamički učinci konestata alfa na C4 u bolesnika s nasljednim angioedemom pokazuju obnovu homeostaze komplementa ovisnu o dozi pri razini djelovanja C1-INH u plazmi većoj od 0,7 U/ml, što je donja granica raspona normalnih vrijednosti. U bolesnika s nasljednim angioedemom, doza Ruconesta od 50 U/kg povisuje razinu djelovanja C1-INH u plazmi na više od 0,7 U/ml za približno 2 sata (vidjeti dio 5.2).

Djelotvornost i sigurnost Ruconesta kao lijeka za akutne napade angioedema u bolesnika odrasle i adolescentske dobi s nasljednim angioedemom procijenjena je u dva dvostruko slijepa randomizirana klinička ispitivanja kontrolirana placebom i četiri otvorena klinička ispitivanja. Doze procijenjene u kliničkim ispitivanjima kretale su se u rasponu od jedne bočice od 2100 U (što odgovara 18 – 40 U/kg) do 50 i 100 U/kg. Djelotvornost Ruconesta u liječenju akutnih napada angioedema pokazana je značajno kraćim vremenom do početka ublažavanja simptoma i vremenom do svodenja simptoma na minimalnu mjeru te malo terapijskih neuspjeha. U tablici ispod prikazani su rezultati (primarne i sekundarne mjere ishoda) dva randomizirana kontrolirana ispitivanja:

Ispitivanje	Liječenje	Vrijeme do početka ublažavanja (u minutama) – medijan (interval pouzdanosti 95%)	Vrijeme do svodenja simptoma na minimalnu mjeru (u minutama) – medijan (interval pouzdanosti 95%)
C1 1205 RCT	100 U/kg n = 13	68 (62, 132) p = 0,001	245 (125, 270) p = 0,04
	50 U/kg n = 12	122 (72, 136) p < 0,001	247 (243, 484)
	fiziološka otopina n = 13	258 (240, 495)	1101 (970, 1494)
C1 1304 RCT	100 U/kg n = 16	62 (40, 75) p = 0,003	480 (243, 723) p = 0,005
	fiziološka otopina n = 16	508 (70, 720)	1440 (720, 2885)

Rezultati otvorenih ispitivanja bili su konzistentni s gore navedenim podacima i podržavaju ponovljenu primjenu Ruconesta u liječenju naknadnih napada angioedema.

U randomiziranim kontroliranim ispitivanjima u 39/41 (95%) bolesnika liječenih Ruconestom, vrijeme do početka ublažavanja simptoma bilo je unutar 4 sata. U otvorenom ispitivanju, u 146/151 (97%) napada liječenih jednom dozom od 50 U/kg vrijeme do početka ublažavanja simptoma bilo je unutar

4 sata. Dodatna doza od 50 U/kg primijenjena je u 17/168 (10%) slučajeva napada.

Pedijatrijska populacija

Djeca

U otvorenom ispitivanju u 20 djece s nasljednim angioedemom (u dobi od 5 do 14 godina), u 64/67 (96%) napada liječenih jednom dozom od 50 U/kg vrijeme do početka ublažavanja simptoma bilo je unutar 4 sata. Dodatna doza od 50 U/kg primijenjena je u 3/73 (4%) slučajeva napada.

Adolescenti

Deset adolescentnih bolesnika s nasljednim angioedemom (u dobi od 13 do 17 godina) liječeno je dozom od 50 U/kg u 27 akutnih napada angioedema, a njih 7 (u dobi od 16 do 17 godina) dozom od 2100 U u 24 slučaja akutnog napada angioedema.

Rezultati djelotvornosti i sigurnosti kod djece i adolescenata bili su u skladu s onima koji su opaženi kod odraslih osoba.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Distribucija

Nisu provedena nikakva formalna ispitivanja distribucije. Volumen distribucije konestata alfa iznosio je približno 3 l, što je usporedivo s volumenom plazme.

Biotransformacija i eliminacija

Na temelju podataka dobivenih na životinjama, konestat alfa iz cirkulacije uklanja jetra putem receptorski posredovane endocitoze praćene potpunom hidrolizom/degradacijom.

Nakon primjene Ruconesta (u dozi od 50 U/kg) asimptomatskim bolesnicima s nasljednim angioedemom, uočen je C_{max} od 1,36 U/ml. Poluvrijeme eliminacije konestata alfa bilo je oko 2 sata.

Izlučivanje

Izlučivanja nema, jer se konestat alfa iz cirkulacije uklanja putem receptorski posredovane endocitoze praćene potpunom hidrolizom/degradacijom u jetri.

Pedijatrijska populacija

Djeca

Nakon primanja konestata alfa u dozi od 50 U/kg, ukupno 18/20 djece imalo je koncentracije funkcionalnog C1-INH koje su bile > 70% normalne (donja granica normalnog raspona) 5 minuta i/ili 2-4 sata nakon primanja doze. Aritmetička srednja vrijednost C_{max} funkcionalnog C1-INH za prvi napad bila je 123% od normalne (raspon 62% do 168%), a vrijednost AUC_{0-3} je bila 171% od normalne (raspon od 95% do 244%).

Populacijski farmakokinetički model pokazuje da će doza od 50 U/kg postići koncentracije funkcionalnog C1-INH koje su > 70% normalne u 96,0% djece u dobi od 2 do ≤13 godina i u 90,5% djece u dobi od 2 do <5 godina.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na sigurnosni rizik primjene konestata alfa za ljude na temelju ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti jedne doze, subkronične dvotjedne toksičnosti i lokalne tolerancije provedenim na različitim životinjskim vrstama, uključujući štakore, pse, kuniće i dugorepe makakije. Ne očekuje se genotoksični i kancerogeni potencijal.

Tijekom embriofetalnih ispitivanja na štakorima i kunićima koji su se parili, intravenski su primijenjene jednostruke dnevne doze pomoćne tvari ili 625 U/kg konestata alfa po primjeni. U ispitivanju na štakorima nije bilo deformiranih fetusa ni u grupi koja je primala konestat alfa, niti u

kontrolnoj grupi. U ispitivanju embriotoksičnosti kod kunića uočeno je povećanje učestalosti defekata fetalnih srčanih žila (1,12% u grupi koja je primala lijek nasuprot 0,03% u povijesnim kontrolnim grupama) u životinja kojima je primjenjivan konestat alfa.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

saharoza
natrijev citrat (E331)
citratna kiselina

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

4 godine.

Rekonstituirana otopina

Dokazana kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u primjeni je 48 sati na temperaturi između 5°C i 25°C. S mikrobiološkog stajališta lijek je potrebno primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme čuvanja i uvjeti čuvanja prije uporabe odgovornost su korisnika i normalno ne bi trebali biti duži od 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C, osim ako se postupak rekonstitucije lijeka za primjenu nije proveo u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjeti čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

2100 jedinica konestata alfa u prašku, u bočici od 25 ml (staklo tipa 1) s čepom (silikonizirana klorobutilna guma) i „flip-off“ zaštitnim poklopcem (aluminij i obojena plastika).
Veličina pakiranja: 1 bočica.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Svaka bočica Ruconesta je isključivo za jednokratnu uporabu.
Za rekonstituciju, kombiniranje i miješanje otopina mora se primijeniti aseptična tehnika rada.

Rekonstitucija

Svaku bočicu Ruconesta (2100 U) potrebno je rekonstituirati s 14 ml vode za injekcije. Vodu za injekcije potrebno je dodavati polako kako bi se izbjegao silovit udar na prašak te lagano miješati da bi se pjenjenje otopine svelo na najmanju moguću mjeru. Rekonstituirana otopina sadrži 150 U/ml konestata alfa i izgleda kao bistra bezbojna otopina.

Rekonstituiranu otopinu u svakoj bočici mora se vizualno pregledati na prisutnost čestica i promjenu boje. Otopina u kojoj se vide čestice ili promjena boje ne smije se koristiti. Lijek je potrebno primijeniti odmah (vidjeti dio 6.3).

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pharming Group N.V.
Darwinweg 24
2333 CR Leiden
Nizozemska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/10/641/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 28. listopada 2010.
Datum posljednje obnove odobrenja: 18. rujna 2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Ruconest 2100 jedinica prašak i otapalo za otopinu za injekciju.

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Bočica s praškom:

Jedna bočica sadrži 2100 jedinica konestata alfa, što odgovara količini od 2100 jedinica u 14 ml nakon rekonstitucije ili koncentraciji od 150 jedinica/ml.

Konestat alfa je rekombinantni analog ljudskog inhibitora C1 esteraze (rhC1-INH) proizveden tehnologijom rekombinantne DNK iz mlijeka transgeničnih kunića.

Aktivnost 1 jedinice konestata alfa odgovara inihibirajućoj aktivnosti C1 esteraze u 1 ml prikupljene normalne plazme.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna bočica s praškom sadrži približno 19,5 mg natrija.
Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju.
Bijeli do gotovo bijeli prašak.
Otapalo je prozirna, bezbojna tekućina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Ruconest je indiciran za liječenje akutnih napada angioedema u odraslih, adolescenata i djece (u dobi od 2 godine i više) s nasljednim angioedemom zbog nedostatka inhibitora C1 esteraze.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje Ruconestom potrebno je započeti pod vodstvom i nadzorom liječnika s iskustvom u dijagnostici i liječenju nasljednog angioedema.

Doziranje u odraslih, adolescenata i djece u dobi od 2 godine i više

Tjelesna težina do 84 kg

- Jedna intravenska injekcija od 50 U/kg tjelesne težine.

Tjelesna težina 84 kg ili veća

- Jedna intravenska injekcija od 4200 U (2 bočice).

U većini slučajeva za liječenje akutnog napada angioedema dovoljna je jedna doza Ruconesta. U slučaju nedostatnog kliničkog odgovora moguće je primijeniti dodatnu dozu (50 U/kg tjelesne težine do najviše 4200 U) (vidjeti dio 5.1).

- U odraslih i adolescenata može se primijeniti dodatna doza ako bolesnik nije reagirao na odgovarajući način nakon 120 minuta.
- U djece se dodatna doza može primijeniti ako bolesnik nije reagirao na odgovarajući način nakon

60 minuta.

Tijekom 24 sata ne smiju se primijeniti više od dvije doze.

Izračun doze

Utvrđite tjelesnu težinu bolesnika.

Tjelesna težina do 84 kg

- U bolesnika tjelesne težine do 84 kg volumen potreban za primjenu izračunajte prema sljedećoj formuli:

$$\text{Volumen za primjenu (ml)} = \frac{\text{tjelesna težina (kg)} \times 50 \text{ (U/kg)}}{150 \text{ (U/ml)}} = \frac{\text{tjelesna težina (kg)}}{3}$$

Tjelesna težina 84 kg ili veća

- U bolesnika težine 84 kg ili veće volumen potreban za primjenu iznosi 28 ml, što odgovara količini od 4200 U (2 bočice).

Pedijatrijska populacija

Ruconest se može primjenjivati u pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 2 i više godina) u istoj dozi kao u odraslih (50 U/kg tjelesne težine).

Sigurnost i djelotvornost Ruconesta u djece mlađe od 2 godine nisu ustanovljene. Nema dostupnih kliničkih podataka.

Stariji bolesnici (≥ 65 godina)

Podaci za bolesnike starije od 65 godina su ograničeni.

Nema osnove za pretpostavku da bi bolesnici stariji od 65 godina drukčije odgovorili na Ruconest.

Oštećenje bubrežne funkcije

Budući da se konestat alfa ne uklanja putem bubrega, u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije nije potrebna nikakva prilagodba doze.

Oštećenje jetrene funkcije

Nema kliničkih podataka o primjeni Ruconesta u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije. Zbog oštećenja jetrene funkcije poluvijek konestata alfa u plazmi mogao bi se produljiti, ali se to ne smatra klinički značajnim. Nije moguće dati preporuku o prilagodbi doze.

Način primjene

Za intravensku primjenu.

Ruconest mora primijeniti zdravstveni radnik dok se bolesnik (ili njegovatelj) ne osposobi za primjenu tog lijeka nakon završetka odgovarajuće obuke i u dogovoru sa zdravstvenim radnikom.

Za uputu o rekonstituciji Ruconesta prije primjene vidjeti dio 6.6.

Potrebni volumen rekonstituirane otopine potrebno je primijeniti kao sporu intravensku injekciju tijekom približno 5 minuta.

4.3 Kontraindikacije

- dokazana ili suspektna alergija na kuniće (vidjeti dio 4.4)
- preosjetljivost na djelatnu ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Konstat alfa dobiven je iz mlijeka transgeničnih kunića i sadrži tragove proteina kunića. Prije početka liječenja Ruconestom bolesnike je potrebno pitati o prethodnoj izloženosti kunićima te o znakovima i simptomima koji upućuju na alergijsku reakciju.

Nije moguće isključiti reakcije preosjetljivosti.

Tijekom i nakon razdoblja primjene sve je bolesnike potrebno pomno nadzirati i pratiti pojavu bilo kojeg simptoma preosjetljivosti. Bolesnike je potrebno obavijestiti o ranim znacima reakcija preosjetljivosti, uključujući koprivnjaču, generaliziranu urtikariju, stezanje u prsištu, piskanje, hipotenziju i anafilaksiju. Ako se ovi simptomi pojave nakon primjene, bolesnici bi trebali obavijestiti svog liječnika.

U slučaju anafilaktičkih reakcija ili šoka, potrebno je poduzeti hitne mjere liječenja.

Iako se križna reaktivnost između kravljeg mlijeka i mlijeka kunića ne smatra vjerojatnom, mogućnost takve križne reaktivnosti u bolesnika s dokazanom kliničkom alergijom na kravlje mlijeko nije moguće isključiti pa po primjeni Ruconesta bolesnika treba pratiti na znakove i simptome preosjetljivosti.

Natrij

Jedna bočica Ruconesta sadrži 19,5 mg natrija. O tome treba voditi računa u bolesnika s ograničenjem unosa natrija.

Liječenje kod kuće i samoprimjena

Podaci o primjeni ovoga lijeka kod kuće ili o njegovoj samoprimjeni su ograničeni. Mogući rizici u vezi s liječenjem kod kuće odnose se na samu primjenu kao i na postupanje s nuspojavama, osobito s preosjetljivošću. Odluku o liječenju kod kuće za pojedinog bolesnika treba donijeti nadležni liječnik, koji se treba pobrinuti za pružanje odgovarajuće obuke bolesnika i za povremenu provjeru primjene lijeka.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Znanstvena literatura upućuje na interakcije s lijekovima koji sadrže tkivni aktivator plazminogena (tPA) i C1-INH. Ruconest se ne smije primijeniti istodobno s tPA.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća i dojenje

Nema iskustava s primjenom Ruconesta u trudnica i dojilja.

U jednom ispitivanju na životinjama primijećena je reproduktivna toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Primjena Ruconesta ne preporučuje se tijekom trudnoće i dojenja osim u slučajevima kada liječnik procjenjuje da su koristi veće od mogućih rizika.

Plodnost

Nema podataka o učincima Ruconesta na plodnost muškaraca i žena.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Na temelju poznatog farmakološkog profila i profila nuspojava Ruconesta, ne očekuju se učinci na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, nakon primjene Ruconesta prijavljene su glavobolja, vrtoglavica i omaglica, iako one mogu biti i posljedica napada nasljednog angioedema. Bolesnike je potrebno savjetovati da ne upravljaju vozilima i da ne rade sa strojevima ako osjete glavobolju, vrtoglavicu ili omaglicu.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Zabilježen je jedan slučaj preosjetljivosti u kliničkim ispitivanjima s Ruconestom. Najčešća nuspojava zabilježena nakon primjene Ruconesta je mučnina.

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima na bolesnicima s nasljednim angioedemom nakon liječenja akutnog napada Ruconestom prikazane su u nastavku. U pogledu ozbiljnosti nuspojave su obično blage do umjerene. Incidencija nuspojava bila je slična u svim doznim skupinama i nije se povećavala pri ponovljenim primjenama.

Učestalost nuspojava navedenih u nastavku definirana je prema sljedećim kategorijama:

vrlo često ($\geq 1/10$)

često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)

vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)

nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja	Manje često
	Vrtoglavica	Manje često
	Hipoestezija	Manje često
	Omaglica	Manje često
Poremećaji uha i labirinta	Oticanje ušiju	Manje često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	Iritacija grla	Manje često
Poremećaji probavnog sustava	Mučnina	Često
	Dijareja	Manje često
	Nelagoda u abdomenu	Manje često
	Oralna parestezija	Manje često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Urtikarija	Manje često

Pedijatrijska populacija

U programu kliničkog razvoja 37 djece i adolescenata (u dobi od 5 do 17 godina) s nasljednim angioedemom liječeno je za 124 akutna napada angioedema. Učestalost, vrsta i težina nuspojava u djece i adolescenata bile su slične onima u odraslih.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

4.9 Predoziranje

Nisu dostupni klinički podaci o predoziranju.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Ostali hematološki pripravci, lijekovi za liječenje nasljednog (hereditarnog) angioedema, ATK oznaka: B06AC04.

Protein plazme C1-INH glavni je regulator aktivacije sustava kontakta i komplemenata *in vivo*. Bolesnici s nasljednim angioedemom imaju heterozigotni nedostatak plazmatskog proteina C1-INH. Zbog toga su podložni nekontroliranoj aktivaciji sustava kontakta i komplemenata praćenom stvaranjem medijatora upale, što se klinički manifestira pojavom akutnih napada angioedema.

Konestat alfa, rekombinantni humani inhibitor esteraze komponente 1 (C1) komplemenata (rhC1-INH), analog je humanog C1-INH, a dobiva se iz mlijeka kunića koji izražavaju gen koji kodira za humani C1-INH. Slijed aminokiselina konestata alfa identičan je endogenom C1-INH.

C1-INH ima inhibički učinak na nekoliko proteaza (ciljne proteaze) sustava kontakta i komplemenata. Učinak konestata alfa na sljedeće ciljne proteaze procijenjen je *in vitro*: aktivirani C1s, kalikrein, faktor XIIa i faktor XIa. Kinetike inhibicije bile su usporedive s onima uočenim za humani C1-INH dobiven iz plazme.

Komponenta komplemenata (protein) C4 supstrat je za aktivirani C1s. Bolesnici s nasljednim angioedemom imaju niske razine C4 u cirkulaciji. Kao i za C1-INH dobiven iz plazme, farmakodinamički učinci konestata alfa na C4 u bolesnika s nasljednim angioedemom pokazuju obnovu homeostaze komplemenata ovisnu o dozi pri razini djelovanja C1-INH u plazmi većoj od 0,7 U/ml, što je donja granica raspona normalnih vrijednosti. U bolesnika s nasljednim angioedemom, doza Ruconesta od 50 U/kg povisuje razinu djelovanja C1-INH u plazmi na više od 0,7 U/ml za približno 2 sata (vidjeti dio 5.2).

Djelotvornost i sigurnost Ruconesta kao lijeka za akutne napade angioedema u bolesnika odrasle i adolescentske dobi s nasljednim angioedemom procijenjena je u dva dvostruko slijepa randomizirana klinička ispitivanja kontrolirana placebom i četiri otvorena klinička ispitivanja. Doze procijenjene u kliničkim ispitivanjima kretale su se u rasponu od jedne bočice od 2100 U (što odgovara 18 – 40 U/kg) do 50 i 100 U/kg. Djelotvornost Ruconesta u liječenju akutnih napada angioedema pokazana je značajno kraćim vremenom do početka ublažavanja simptoma i vremenom do svodaenja simptoma na minimalnu mjeru te malo terapijskih neuspjeha. U tablici ispod prikazani su rezultati (primarne i sekundarne mjere ishoda) dva randomizirana kontrolirana ispitivanja:

Ispitivanje	Liječenje	Vrijeme do početka ublažavanja (u minutama) – medijan (interval pouzdanosti 95%)	Vrijeme do svodaenja simptoma na minimalnu mjeru (u minutama) – medijan (interval pouzdanosti 95%)
C1 1205 RCT	100 U/kg n = 13	68 (62, 132) p = 0,001	245 (125, 270) p = 0,04
	50 U/kg n = 12	122 (72, 136) p < 0,001	247 (243, 484)
	fiziološka otopina n = 13	258 (240, 495)	1101 (970, 1494)
C1 1304 RCT	100 U/kg n = 16	62 (40, 75) p = 0,003	480 (243, 723) p = 0,005

	fiziološka otopina n = 16	508 (70, 720)	1440 (720, 2885)
--	------------------------------	---------------	------------------

Rezultati otvorenih ispitivanja bili su konzistentni s gore navedenim podacima i podržavaju ponovljenu primjenu Ruconesta u liječenju naknadnih napada angioedema.

U randomiziranim kontroliranim ispitivanjima u 39/41 (95%) bolesnika liječenih Ruconestom, vrijeme do početka ublažavanja simptoma bilo je unutar 4 sata. U otvorenom ispitivanju, u 146/151 (97%) napada liječenih jednom dozom od 50 U/kg vrijeme do početka ublažavanja simptoma bilo je unutar 4 sata. Dodatna doza od 50 U/kg primijenjena je u 17/168 (10%) slučajeva napada.

Pedijatrijska populacija

Djeca

U otvorenom ispitivanju u 20 djece s nasljednim angioedemom (u dobi od 5 do 14 godina), u 64/67 (96%) napada liječenih jednom dozom od 50 U/kg, vrijeme do početka ublažavanja simptoma bilo je unutar 4 sata. Dodatna doza od 50 U/kg primijenjena je u 3/73 (4%) slučajeva napada.

Adolescenti

Deset adolescentnih bolesnika s nasljednim angioedemom (u dobi od 13 do 17 godina) liječeno je dozom od 50 U/kg u 27 akutnih napada angioedema, a njih 7 (u dobi od 16 do 17 godina) dozom od 2100 U u 24 slučaja akutnog napada angioedema.

Rezultati djelotvornosti i sigurnosti kod djece i adolescenata bili su u skladu s onima koji su opaženi kod odraslih osoba.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Distribucija

Nisu provedena nikakva formalna ispitivanja distribucije. Volumen distribucije konestata alfa iznosio je približno 3 l, što je usporedivo s volumenom plazme.

Biotransformacija i eliminacija

Na temelju podataka dobivenih na životinjama, konestat alfa iz cirkulacije uklanja jetra putem receptorski posredovane endocitoze praćene potpunom hidrolizom/degradacijom.

Nakon primjene Ruconesta (u dozi od 50 U/kg) asimptomatskim bolesnicima s nasljednim angioedemom, uočen je C_{max} od 1,36 U/ml. Poluvrijeme eliminacije konestata alfa bilo je oko 2 sata.

Izlučivanje

Izlučivanja nema, jer se konestat alfa iz cirkulacije uklanja putem receptorski posredovane endocitoze praćene potpunom hidrolizom/degradacijom u jetri.

Pedijatrijska populacija

Djeca

Nakon primanja konestata alfa u dozi od 50 U/kg, ukupno 18/20 djece imalo je koncentracije funkcionalnog C1-INH koje su bile > 70% normalne (donja granica normalnog raspona) 5 minuta i/ili 2-4 sata nakon primanja doze. Aritmetička srednja vrijednost C_{max} funkcionalnog C1-INH za prvi napad bila je 123% od normalne (raspon 62% do 168%), a vrijednost AUC_{0-3} je bila 171% od normalne (raspon od 95% do 244%).

Populacijski farmakokinetički model pokazuje da će doza od 50 U/kg postići koncentracije funkcionalnog C1-INH koje su > 70% normalne u 96,0% djece u dobi od 2 do ≤13 godina i u 90,5% djece u dobi od 2 do <5 godina.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na sigurnosni rizik primjene konestata alfa za ljude na temelju ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti jedne doze, subkronične dvotjedne toksičnosti i lokalne tolerancije provedenim na različitim životinjskim vrstama, uključujući štakore, pse, kuniće i dugorepe makakije. Ne očekuje se genotoksični i kancerogeni potencijal.

Tijekom embriofetalnih ispitivanja na štakorima i kunićima koji su se parili, intravenski su primijenjene jednostruke dnevne doze pomoćne tvari ili 625 U/kg konestata alfa po primjeni. U ispitivanju na štakorima nije bilo deformiranih fetusa ni u grupi koja je primala konestat alfa, niti u kontrolnoj grupi. U ispitivanju embriotoksičnosti kod kunića uočeno je povećanje učestalosti defekata fetalnih srčanih žila (1,12% u grupi koja je primala lijek nasuprot 0,03% u povijesnim kontrolnim grupama) u životinja kojima je primjenjivan konestat alfa.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Bočica s praškom:

saharoza
natrijev citrat (E331)
citratna kiselina

Bočica s otapalom:

Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

4 godine.

Rekonstituirana otopina

Dokazana kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u primjeni je 48 sati na temperaturi između 5°C i 25°C. S mikrobiološkog stajališta lijek je potrebno primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme čuvanja i uvjeti čuvanja prije uporabe odgovornost su korisnika i normalno ne bi trebali biti duži od 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C, osim ako se postupak rekonstitucije lijeka za primjenu nije proveo u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Bočica s praškom:

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Bočica s otapalom:

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica s praškom: 2100 jedinica konestata alfa u prašku, u bočici (staklo tipa 1) s čepom

(silikonizirana klorobutilna guma) i „flip-off“ zaštitnim poklopcem (aluminij i obojena plastika).

Bočica s otapalom: 20 ml vode za injekcije u bočici (staklo tipa 1) s čepom (silikonizirana klorobutilna guma) i „flip-off“ zaštitnim poklopcem (aluminij i obojena plastika).

Komplet za primjenu:

- 1 bočica s praškom
- 1 bočica s otapalom
- 2 nastavka za bočice
- 1 štrcaljka
- 1 set za infuziju s cjevčicom od 35 cm i iglom od 25G
- 2 alkoholna jastučića
- 1 sterilni netkani jastučić
- 1 samoljepljivi flaster

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Priprema i rukovanje

Svaka bočica Ruconesta je isključivo za jednokratnu uporabu.

Ruconest je namijenjen intravenskoj primjeni nakon rekonstitucije s vodom za injekcije.

Za rekonstituciju, kombiniranje i miješanje otopina mora se primijeniti aseptična tehnika rada.

Rekonstitucija

1. Svaku bočicu Ruconesta (2100 U) potrebno je rekonstituirati s 14 ml otapala.
2. Dezinficirajte gumene čepove bočica s praškom i otapalom i stavite nastavak na svaku bočicu s praškom i otapalom dok ne prione na vrat bočice.
3. Pričvrstite štrcaljku na nastavak na bočici s otapalom i okrećite je u smjeru kazaljke na satu dok se ne zaključa. Uvucite 14 ml otapala. Otključajte štrcaljku s nastavka okretanjem u smjeru suprotnom od kazaljke na satu i bacite bočicu s nastavkom.
4. Pričvrstite štrcaljku s otapalom na nastavak na bočici s praškom i okrećite je u smjeru kazaljke na satu dok se ne zaključa. Otapalo se treba dodavati polako da bi se izbjegao silovit udar na prašak te lagano miješati da bi se pjenjenje otopine svelo na najmanju moguću mjeru. Ostavite štrcaljku na nastavku. Ponovite 3. i 4. korak ako trebate pripremiti drugu otopinu (za to je potreban drugi komplet za primjenu).
5. Rekonstituirana otopina sadrži 150 U/ml konestata alfa i izgledom je prozirna, bezbojna otopina. Rekonstituiranu otopinu u svakoj bočici mora se vizualno pregledati na prisutnost čestica i promjenu boje. Otopina u kojoj se vide čestice ili promjena boje ne smije se koristiti. Mala je količina pjene prihvatljiva. Lijek je potrebno primijeniti odmah (vidjeti dio 6.3).

Primjena

1. Izvucite potreban volumen pripremljene otopine. Nikada nemojte premašiti količinu od 14 ml po štrcaljki. Otključajte štrcaljku/štrcaljke okretanjem u smjeru suprotnom od kazaljke na satu i bacite bočicu s nastavkom.
2. Pričvrstite set za infuziju na štrcaljku i okrećite u smjeru kazaljke na satu dok se ne zaključa. Držite štrcaljku tako da joj je vrh usmjeren prema gore i lagano gurajte klip da biste napunili set za infuziju otopinom.
3. Dezinficirajte mjesto davanja injekcije alkoholnim jastučićem. Skinite poklopac s igle na setu za infuziju i pažljivo ubodite iglu u venu.
4. Pobrinite se da se podvez otpusti. Nježno ubrizgajte otopinu u venu – ubrizgavajte tijekom razdoblja od 5 minuta.
5. Ako su pripremljene dvije štrcaljke: presavijte cijev kako biste spriječili povratni tok, odvrnite praznu štrcaljku sa seta za infuziju (u smjeru suprotnom od kazaljke na satu) i odmah je zamijenite drugom štrcaljkom. Nježno ubrizgajte otopinu iz druge štrcaljke.

Zbrinjavanje

Pažljivo zbrinite korišteni set za infuziju s iglom, svu neiskorištenu otopinu, štrcaljku i praznu bočicu u prikladan spremnik za medicinski otpad, jer ti materijali mogu naštetiti drugima ako se pravilno ne zbrinu. Nemojte ponovno upotrebljavati pribor.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pharming Group N.V.
Darwinweg 24
2333 CR Leiden
Nizozemska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/10/641/002

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 28. listopada 2010.
Datum posljednje obnove odobrenja: 18. rujna 2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Nazivi i adrese proizvođača biološke djelatne tvari

Pharming Technologies B.V.
Darwinweg 24,
2333 CR Leiden
Nizozemska

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

Sanofi-Chimie
Route d'Avignon
Aramon 30390
Francuska

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Pharming Technologies B.V.
Darwinweg 24,
2333 CR Leiden
Nizozemska

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik,

odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Prije stavljanja lijeka na tržište u svakoj državi članici, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet usuglasit će sadržaj i oblik edukacijskih materijala s nacionalnim regulatornim tijelom.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora se pobrinuti da, prilikom stavljanja lijeka na tržište, svi zdravstveni radnici od kojih se očekuje propisivanje Ruconesta dobiju edukacijske materijale.

Edukacijski materijali moraju sadržavati sljedeće:

- sažetak opisa svojstava lijeka i uputu o lijeku za Ruconest
- edukacijske materijale za zdravstvenoga radnika
- edukacijske materijale za osobe koje nisu zdravstveni radnici
- dnevnik koji treba uručiti bolesnicima prije nego prime Ruconest
- primjerke kartice za bolesnika koji će se bolesnicima dati prije nego što prime Ruconest.

Edukacijski materijali za zdravstvenoga radnika moraju sadržavati informacije o sljedećim ključnim elementima:

- Liječenje Ruconestom mora započeti pod vodstvom i nadzorom liječnika s iskustvom u dijagnostici i liječenju nasljednog angioedema.
- U bolesnika liječenih Ruconestom tijekom primjene potrebno je pratiti kliničke znakove i simptome preosjetljivosti. Terapija za hitne slučajeve mora biti neposredno dostupna za primjenu u slučaju anafilaktičkih reakcija ili šoka.
- Podatak da je Ruconest dobiven iz mlijeka transgeničnih kunića i da sadrži tragove proteina kunića (onečišćenja vezana uz domaćina).
- Ruconest je kontraindiciran u svih bolesnika s dokazanom ili suspektnom alergijom na kuniće.
- Bolesnici s klinički dokazanom alergijom na kravlje mlijeko mogu imati antitijela koja križno reagiraju s onečišćenjima mlijeka kunića u Ruconestu.
- Obvezu informiranja bolesnika o ranim znakovima reakcija preosjetljivosti, uključujući koprivnjaču i generaliziranu urtikariju, stezanje u prsištu, piskanje, hipotenziju i anafilaksiju, te potrebu da bolesnici obavijeste liječnika ako se ti simptomi pojave.
- Potencijalni rizik od reakcije preosjetljivosti tipa III posredovane imunokompleksom zbog stvaranja antitijela na onečišćenja vezana uz domaćina (engl. *Host Related Impurities*, HRI). Savjet o programu laboratorijskog testiranja imunogeničnosti radi otkrivanja tih antitijela i praćenja suspektne bolesti posredovane imunokompleksom te o postupku koji se primjenjuje pri prikupljanju i otpremi uzorka krvi u središnji laboratorij tvrtke. To testiranje potrebno je osigurati besplatno.
- Rizik od stvaranja anti-C1-INH antitijela, a time i potencijalni rizik od stvaranja neutralizirajućih antitijela. Savjet o programu laboratorijskog testiranja imunogeničnosti radi otkrivanja tih antitijela koji osigurava tvrtka, radi praćenja suspektne pojave neutralizirajućih antitijela i informacije o postupku koji se primjenjuje pri prikupljanju i otpremi uzorka krvi u središnji laboratorij tvrtke. To testiranje potrebno je osigurati besplatno.
- Podaci o primjeni ovoga lijeka kod kuće ili o njegovoj samoprimjeni su ograničeni.

- Odluku o liječenju kod kuće za pojedinog bolesnika treba donijeti nadležni liječnik.
- Primjena Ruconesta odobrena je jedino u slučajevima akutnih napada nasljednog angioedema.
- Obveza je liječnika pobrinuti se da bolesnik ili njegovatelj dobiju upute i obuku o primjeni lijeka izvan klinike.
- Obuka treba obuhvaćati sljedeće elemente:
 - mjere pri čuvanju lijeka
 - izračun doze i indikaciju (tj. samo akutni napadi nasljednoga angioedema)
 - pripremu jedne doze Ruconesta (50 U/kg, do 4200 U) rekonstitucijom jedne ili dvije bočice
 - metodu rekonstitucije svake bočice s praškom
 - tehniku primjene intravenske injekcije
 - upute o primjeni druge doze Ruconesta
 - uputu da se smjesta potraži liječnička pomoć u slučaju neuspješnog venskog pristupa, u slučaju nedjelotvornosti, u slučaju bilo kakvih nuspojava uključujući preosjetljivost, ili nakon samoprimjene Ruconesta za akutni laringealni napad nasljednoga angioedema
 - uputu o postupanju s mogućim nuspojavama lijeka uključujući akutnu reakciju preosjetljivosti
 - informacije o potrebi vođenja dnevnika kako bi se zabilježilo svako liječenje koji se primijenilo kod kuće i donošenja tog dnevnika prilikom svakog posjeta. Zabilježene informacije trebaju uključivati:
 - vrijeme i datum liječenja
 - broj serije i dozu
 - odgovor na liječenje
 - sve nuspojave
- Odgovornost je liječnika utvrditi da je osoba koja nije zdravstveni radnik usvojila sve potrebne vještine i da se Ruconest može sigurno i učinkovito primijeniti bez prisutnosti zdravstvenog radnika.
- Postojanje registra nakon stavljanja lijeka u promet, za koji se potiče zdravstvene radnike da upisuju bolesnike.

Edukacijski materijali za osobe koje nisu zdravstveni radnici trebaju obuhvaćati informacije o sljedećim ključnim elementima:

- Podaci o primjeni ovoga lijeka kod kuće ili o njegovoj samoprimjeni su ograničeni.
- Za neke bolesnike liječnik može odrediti da Ruconest izvan klinike smije primijeniti osoba koja nije zdravstveni radnik, poput člana obitelji ili sam bolesnik.
- Primjena Ruconesta odobrena je samo kod akutnih napada nasljednog angioedema.
- Osoba koja nije zdravstveni radnik najprije mora usvojiti potrebne vještine da bi se Ruconest mogao sigurno i učinkovito primijeniti bez prisutnosti zdravstvenoga radnika.
- Liječnik će pružiti obuku u vezi sa sljedećim:
 - mjerama pri čuvanju lijeka
 - izračunom doze i indikacijom (tj. samo akutni napadi nasljednoga angioedema)
 - pripremom jedne doze Ruconesta (50 U/kg, do 4200 U) rekonstitucijom jedne ili dvije bočice
 - metodom rekonstitucije svake bočice s praškom
 - tehnikom primjene intravenske injekcije
 - načinom i brzinom primjene jedne doze Ruconesta

- uputama o primjeni druge doze Ruconesta
- uputom da se smjesta potraži liječnička pomoć u slučaju neuspješnog venskog pristupa, u slučaju nedjelotvornosti, u slučaju bilo kakvih nuspojava uključujući preosjetljivost, ili nakon samoprimjene Ruconesta za akutni laringealni napad nasljednoga angioedema
- informacije o potrebi vođenja dnevnika kako bi se zabilježilo svako liječenje koje se primijenilo kod kuće i donošenja tog dnevnika prilikom svakog posjeta. Zabilježene informacije trebaju uključivati:
 - datum i vrijeme liječenja
 - broj serije i dozu
 - odgovor na liječenje
 - sve nuspojave.

Dnevnik za bolesnika treba sadržavati sljedeće ključne elemente:

- Datum i vrijeme liječenja
- Broj serije i dozu
- Odgovor na liječenje
- Sve nuspojave

Kartica za bolesnika mora sadržavati sljedeće ključne elemente:

- Podatak da bolesnik prima Ruconest radi liječenja akutnih napada nasljednog angioedema.
- Podatak da je Ruconest dobiven iz mlijeka transgeničnih kunića i sadrži tragove proteina kunića.
- Upozorenje o važnosti praćenja kliničkih znakova i simptoma preosjetljivosti te potrebi da bolesnici odmah potraže liječničku pomoć ako razviju takve simptome tijekom ili nakon primanja Ruconesta.
- Upozorenje da bolesnik mora nositi karticu i uvijek je pokazati svakom zdravstvenom radniku koji sudjeluje u liječenju akutnih napada nasljednog angioedema.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA BOČICE

1. NAZIV LIJEKA

Ruconest 2100 jedinica prašak za otopinu za injekciju
konestat alfa

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 2100 U konestata alfa, što odgovara količini od 2100 U/14 ml nakon rekonstitucije ili koncentraciji od 150 U/ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari:
Saharoza,
Natrijev citrat (E331),
Citratna kiselina.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za otopinu za injekciju
1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za intravensku primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pharming Group N.V.
Darwinweg 24
2333 CR Leiden
Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/10/641/001

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Ruconest

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA KOMPLETA ZA PRIMJENU

1. NAZIV LIJEKA

Ruconest 2100 jedinica prašak i otapalo za otopinu za injekciju
konestat alfa

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica s praškom sadrži 2100 U konestata alfa, što odgovara količini od 2100 U/14 ml nakon rekonstitucije ili koncentraciji od 150 U/ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari:
Saharoza,
Natrijev citrat (E331),
Citratna kiselina.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Jedan komplet za primjenu sadrži:

1 bočicu s praškom
1 bočicu s otapalom
2 nastavka za bočice
1 štrcaljku
1 set za infuziju s iglom
2 alkoholna jastučića
1 sterilni netkani jastučić
1 ljepljivi flaster

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za intravensku primjenu.
Za jednokratnu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Bočicu s praškom čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pharming Group N.V.
Darwinweg 24
2333 CR Leiden
Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/10/641/002

13. BROJ SERIJE

Serijski broj

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Ruconest

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA BOČICE U KOMPLETU ZA PRIMJENU

1. NAZIV LIJEKA

Ruconest 2100 jedinica prašak za otopinu za injekciju
konestat alfa

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 2100 U konestata alfa, što odgovara količini od 2100 U/14 ml nakon rekonstitucije ili koncentraciji od 150 U/ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari:
Saharoza,
Natrijev citrat (E331),
Citratna kiselina.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za otopinu za injekciju
1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za intravensku primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Bočicu čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pharming Group N.V.
Darwinweg 24
2333 CR Leiden
Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/10/641/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Ruconest

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA BOČICI S PRAŠKOM**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Ruconest 2100 jedinica prašak za otopinu za injekciju
konestat alfa
Za i.v. primjenu.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

2100 U konestata alfa
Nakon rekonstitucije s 14 ml vode za injekcije otopina sadrži 150 U konestata alfa po ml.

6. DRUGO

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA BOČICI S OTAPALOM**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Otapalo za Ruconest
Voda za injekcije

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

20 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Ruconest 2100 jedinica prašak za otopinu za injekciju konestat alfa

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Ruconest i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Ruconest
3. Kako primjenjivati Ruconest
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Ruconest
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Ruconest i za što se koristi

Djelatna tvar Ruconesta je konestat alfa. Konestat alfa je rekombinantni (nije porijeklom iz krvi) oblik ljudskog inhibitora C1 esteraze (rhC1-INH).

Ruconest je namijenjen za primjenu u odraslih, adolescenata i djece (u dobi od 2 godine i više) s rijetkim nasljednim poremećajem krvi zvanim nasljedni angioedem. Ovi bolesnici imaju nedostatak proteina inhibitora C1 u krvi. To može dovesti do ponavljanih napada s oticanjem, bolovima u trbuhu, otežanim disanjem i drugim simptomima.

Ruconest se primjenjuje da bi se ispravio nedostatak inhibitora C1, što dovodi do smanjenja simptoma akutnog napada nasljednog angioedema.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Ruconest

Nemojte uzimati Ruconest

- ako ste alergični ili mislite da ste alergični na kuniće.
- ako ste alergični na konestat alfa ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego primijenite Ruconest.

Ako nakon primjene Ruconesta osjetite alergijske reakcije, npr. koprivnjaču, osip, svrbež, omaglicu, piskanje, otežano disanje ili oticanje jezika, morate zatražiti hitnu medicinsku pomoć kako bi se simptomi alergijske reakcije mogli smjesta početi liječiti.

Djeca i adolescenti

Nemojte davati ovaj lijek djeci mlađoj od 2 godine. Ruconest nije ispitivan u djece mlađe od 5 godina. Vaš liječnik će utvrditi je li liječenje Vašeg djeteta lijekom Ruconest odgovarajuće. Potrebno je dodatno nadzirati Vaše dijete radi simptoma alergijskih reakcija tijekom i nakon primjene.

Drugi lijekovi i Ruconest

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Ako primete tkivni aktivator plazminogena kao akutno liječenje protiv krvnih ugrušaka, ne biste istodobno smjeli biti liječeni Ruconestom.

Trudnoća i dojenje

Ne preporučuje se primjena Ruconesta tijekom trudnoće i dojenja.

Ako planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego počnete primjenjivati Ruconest.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ako nakon primjene Ruconesta osjetite omaglicu ili glavobolju, nemojte upravljati vozilima ni raditi sa strojevima.

Ruconest sadrži natrij (19,5 mg po bočici)

O tome treba voditi računa u bolesnika s ograničenjem unosa natrija.

3. Kako primjenjivati Ruconest

Ruconest će Vam dati liječnik specijaliziran u dijagnosticiranju i liječenju nasljednog angioedema.

Liječnik ili medicinska sestra davat će Vam Ruconest izravno u venu tijekom razdoblja od približno 5 minuta. Doza, najviše do 2 bočice, će se izračunati na temelju Vaše tjelesne težine.

U većini slučajeva dovoljna je jedna doza. Vaš liječnik može odlučiti da se mora primijeniti dodatna doza ako se Vaši simptomi ne poboljšaju nakon 120 minuta (za odrasle i adolescente) ili 60 minuta (za djecu). Tijekom 24 sata ne smiju se dati više od dvije doze.

Upute za primjenu jasno su objašnjene u informacijama namijenjenima zdravstvenim radnicima te su priložene.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ako Vam se simptomi pogoršaju i/ili primijetite osip, trnce, otežano disanje ili oticanje lica ili jezika, **odmah** zatražite medicinsku pomoć. **To može značiti da ste razvili alergiju na Ruconest.**

Tijekom liječenja Ruconestom mogu se razviti neke nuspojave:

Česte: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- Mučnina

Manje česte: mogu se javiti u do 1 na 100 osoba

- Bol u trbuhu, proljev
- Osjećaj trnaca, bockanja ili utrnulosti u ustima
- Glavobolja, omaglica
- Smanjen osjet dodira ili osjetljivosti na koži ili udovima
- Nadraženost grla
- Koprivnjača
- Oticanje ušiju ili područja oko ušiju

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Ruconest

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici bočice iza oznake „Rok valjanosti“ ili kratice EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Prije primjene Ruconesta, zdravstveni radnik mora ga otopiti u vodi za injekcije.

Lijek je potrebno primijeniti odmah nakon pripreme za primjenu.

Nemojte primijeniti ovaj lijek ako primijetite čestice u otopini ili ako je otopina promijenila boju.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Ruconest sadrži

Djelatna tvar je konestat alfa. Svaka bočica sadrži 2100 jedinica (U) konestata alfa, što odgovara količini od 2100 jedinica u 14 ml nakon pripreme ili koncentraciji od 150 jedinica/ml.

Drugi sastojci su saharoza, natrijev citrat (E331) i citratna kiselina.

Kako Ruconest izgleda i sadržaj pakiranja

Ruconest je dostupan kao jedna staklena bočica koja sadrži bijeli do gotovo bijeli prašak za otopinu za injekciju. Nakon otapanja praška u vodi za injekcije otopina je bistra i bezbojna.

Ruconest se isporučuje u kartonskoj kutiji koja sadrži jednu bočicu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja:
Pharming Group N.V.
Darwinweg 24
2333 CR Leiden
Nizozemska

Proizvođač:
Pharming Technologies B.V.
Darwinweg 24
2333 CR Leiden
Nizozemska

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

DOZIRANJE I NAČIN PRIMJENE

Doziranje

Tjelesna težina do 84 kg

- Jedna intravenska injekcija od 50 U/kg tjelesne težine.

Tjelesna težina 84 kg ili veća

- Jedna intravenska injekcija od 4200 U (dvije bočice).

U većini slučajeva za liječenje akutnog napada angioedema dovoljna je jedna doza Ruconesta. U slučaju nedostatnog kliničkog odgovora moguće je primijeniti dodatnu dozu (50 U/kg tjelesne težine do najviše 4200 U).

Tijekom 24 sata ne smiju se primijeniti više od dvije doze.

Izračun doze

Utvrđite tjelesnu težinu bolesnika.

Tjelesna težina do 84 kg

- U bolesnika tjelesne težine do 84 kg volumen koji je potrebno primijeniti izračunajte prema sljedećoj formuli:

$$\text{Volumen za primjenu (ml)} = \frac{\text{tjelesna težina (kg)} \times 50 \text{ (U/kg)}}{150 \text{ (U/ml)}} = \frac{\text{tjelesna težina (kg)}}{3}$$

Tjelesna težina 84 kg ili veća

- U bolesnika težine 84 kg ili veće volumen koji je potrebno primijeniti iznosi 28 ml, što odgovara količini od 4200 U (2 bočice).

Svaku bočicu rekonstituirajte s 14 ml vode za injekcije (vidjeti dio Rekonstitucija u nastavku). Rekonstituirana otopina u svakoj bočici sadrži 2100 U konestata alfa u 150 U/ml.

Potrebni volumen rekonstituirane otopine mora se primijeniti sporom intravenskom injekcijom tijekom približno 5 minuta.

POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE I DRUGA RUKOVANJA LIJEKOM

Svaka bočica Ruconesta je isključivo za jednokratnu primjenu.

Za rekonstituciju, kombiniranje i miješanje otopina mora se primijeniti aseptična tehnika rada.

Rekonstitucija

Svaku bočicu Ruconesta (2100 U) potrebno je rekonstituirati s 14 ml vode za injekcije. Vodu za injekcije potrebno je dodavati polako kako bi se izbjegao silovit udar na prašak te lagano miješati da bi se pjenjenje otopine svelo na najmanju moguću mjeru. Rekonstituirana otopina sadrži 2100 U konestata alfa u 150 U/ml i izgleda kao bistra bezbojna otopina.

Rekonstituiranu otopinu u svakoj bočici mora se vizualno pregledati na prisutnost čestica i promjenu boje. Otopina u kojoj se vide čestice ili promjena boje ne smije se koristiti. Lijek je potrebno primijeniti odmah.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Ruconest 2100 jedinica prašak i otapalo za otopinu za injekciju konestat alfa

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Ruconest i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Ruconest
3. Kako primjenjivati Ruconest
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Ruconest
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Ruconest i za što se koristi

Djelatna tvar Ruconesta je konestat alfa. Konestat alfa je rekombinantni (nije porijeklom iz krvi) oblik ljudskog inhibitora C1 esteraze (rhC1-INH).

Ruconest je namijenjen za primjenu u odraslih, adolescenata i djece (u dobi od 2 godine i više) s rijetkim nasljednim poremećajem krvi zvanim nasljedni angioedem. Ovi bolesnici imaju nedostatak proteina inhibitora C1 u krvi. To može dovesti do ponavljanih napada s oticanjem, bolovima u trbuhu, otežanim disanjem i drugim simptomima.

Ruconest se primjenjuje da bi se ispravio nedostatak inhibitora C1, što dovodi do smanjenja simptoma akutnog napada nasljednog angioedema.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Ruconest

Nemojte uzimati Ruconest

- ako ste alergični ili mislite da ste alergični na kuniće.
- ako ste alergični na konestat alfa ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego primijenite Ruconest.

Ako nakon primjene Ruconesta osjetite alergijske reakcije, npr. koprivnjaču, osip, svrbež, omaglicu, piskanje, otežano disanje ili oticanje jezika, morate zatražiti hitnu medicinsku pomoć kako bi se simptomi alergijske reakcije mogli smjesta početi liječiti.

Djeca i adolescenti

Nemojte davati ovaj lijek djeci mlađoj od 2 godine. Ruconest nije ispitivan u djece mlađe od 5 godina. Vaš liječnik će utvrditi je li liječenje Vašeg djeteta lijekom Ruconest odgovarajuće. Potrebno je dodatno nadzirati Vaše dijete radi simptoma alergijskih reakcija tijekom i nakon primjene.

Drugi lijekovi i Ruconest

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Ako primete tkivni aktivator plazminogena kao akutno liječenje protiv krvnih ugrušaka, ne biste istodobno smjeli biti liječeni Ruconestom.

Trudnoća i dojenje

Ne preporučuje se primjena Ruconesta tijekom trudnoće i dojenja.

Ako planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego počnete primjenjivati Ruconest.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ako nakon primjene Ruconesta osjetite omaglicu ili glavobolju, nemojte upravljati vozilima ni raditi sa strojevima.

Ruconest sadrži natrij (19,5 mg po bočici)

O tome treba voditi računa u bolesnika s ograničenjem unosa natrija.

3. Kako primjenjivati Ruconest

Ruconest će Vam u početku davati liječnik specijaliziran u dijagnosticiranju i liječenju nasljednog angioedema.

Ruconest mora primjenjivati zdravstveni radnik dok Vi ili Vaš njegovatelj ne prođete odgovarajuću obuku i osposobite se za primjenu Ruconesta.

Uvijek uzimajte ovaj lijek kako je opisano u ovoj uputi ili kako Vam je savjetovao Vaš liječnik ili medicinska sestra. Ako niste sigurni, posavjetujte se sa svojim liječnikom ili medicinskom sestrom.

Ruconest se primjenjuje u venu tijekom razdoblja od približno 5 minuta. Vaša će se doza izračunati na temelju Vaše tjelesne težine.

U većini slučajeva dovoljna je jedna doza. Dodatna doza može se primijeniti ako se Vaši simptomi ne poboljšaju nakon 120 minuta (za odrasle i adolescente) ili 60 minuta (za djecu). Tijekom 24 sata ne smiju se dati više od dvije doze, koje se računaju prema uputama u 7. koraku.

Vi ili Vaš njegovatelj smijete ubrizgati Ruconest tek nakon što Vam liječnik ili medicinska sestra pruže odgovarajuće upute i obuku.

Upute za primjenu

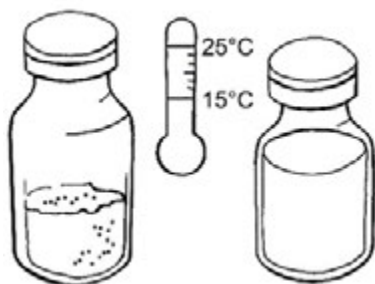
Nemojte miješati niti primjenjivati Ruconest s drugim lijekovima ili otopinama. Sljedeće upute opisuju kako se otopina Ruconesta mora pripremiti i primijeniti.

Prije početka

- Pobrinite se da je pakiranje s kompletom potpuno i da sadrži sve komponente navedene u dijelu 6. ove upute o lijeku.
- Uz komplet, potrebni su:
 - podvez
 - flaster za učvršćivanje igle.
- Pregledajte bočice i druge komponente:
 - sve bočice moraju biti zatvorene plastičnim poklopcem i aluminijskim zatvaračem i bez vidljivih oštećenja, poput pukotina u staklu.
 - provjerite rok valjanosti. Nikada ne upotrebljavajte niti jednu komponentu kompleta nakon isteka roka valjanosti navedenog na velikoj vanjskoj kutiji.
U jednoj kutiji kompleta različite komponente mogu imati različite rokove valjanosti. Rok

valjanosti na vanjskoj kutiji odnosi se na datum naveden na komponenti s najkraćim rokom valjanosti.

- Pričekajte da bočice s praškom i otapalom, onoliko koliko ih je potrebno prema 1. koraku, dosegnu sobnu temperaturu.



Priprema otopine

1. korak: Čišćenje i drugi zahtjevi

- Pažljivo operite ruke.
- Stavite potrebne bočice s praškom i otapalom na ravnu i čistu površinu.
 - tjelesna težina od 42 kg ili manje: 1 bočica s praškom i 1 bočica s otapalom
 - tjelesna težina iznad 42 kg: 2 bočice s praškom i 2 bočice s otapalom
- Stavite nastavke za bočice na radnu površinu. Ne vadite nastavak iz pakiranja.
 - 2 nastavka ako su potrebne 1 bočica s praškom i 1 bočica s otapalom
 - 4 nastavka ako su potrebne 2 bočice s praškom i 2 bočice s otapalom
- Stavite štrcaljku/štrcaljke na radnu površinu. Ne vadite štrcaljku iz pakiranja.
 - 1 štrcaljka ako su potrebne 1 bočica s praškom i 1 bočica s otapalom
 - 2 štrcaljke ako su potrebne 2 bočice s praškom i 2 bočice s otapalom

2. korak: Dezinfekcija čepova na bočici

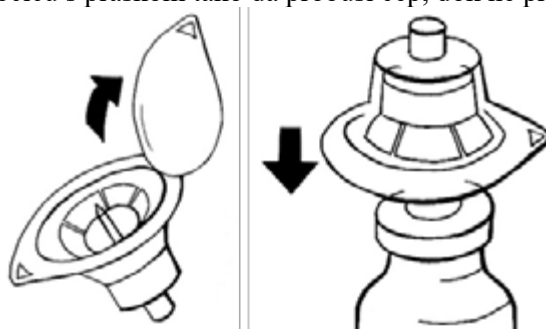
- Skinite plastični „flip-off“ zaštitni poklopac s bočica s praškom i otapalom.
- Alkoholnim jastučićem dezinficirajte sve čepove na bočicama i pričekajte barem 30 sekundi dok se čepovi ne osuše.



- Nakon dezinfekcije ne dirajte čepove prstima niti ičim drugim.

3. korak: Namještanje nastavaka na bočice

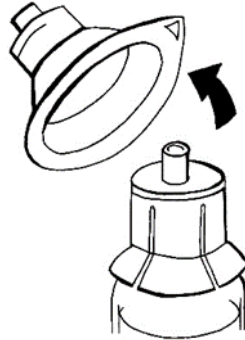
- Uzmite zapakirani nastavak u jednu ruku i skinite pokrov. Nastavak mora ostati u plastičnom pakiranju.
- Stavite nastavak na bočicu s praškom tako da probuši čep, dok ne prione na vrat bočice.



- Ostavite pakiranje na nastavku dok ne pričvrstite štrcaljku u 4. i 5. koraku.
- Ponovite gornje korake za namještanje nastavka na bočicu s otapalom. Svi nastavci koji se nalaze u kompletu su identični.
- Ako trebate upotrijebiti i drugu bočicu s praškom i otapalom, ponovite prethodne korake.

4. korak: Uvlačenje otapala u štrcaljku

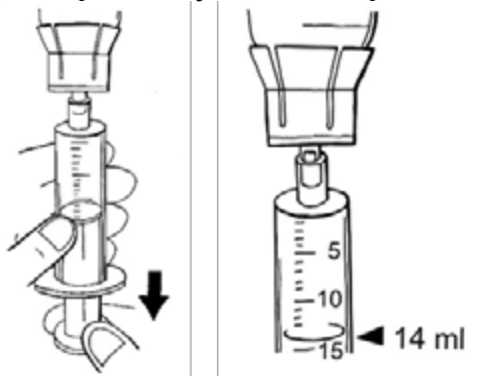
- Izvadite sterilnu štrcaljku iz pakiranja.
- Uklonite pakiranje s nastavka na bočici s otapalom.



- Držite nastavak jednom rukom. Drugom rukom spojite štrcaljku i učvrstite je okretanjem do kraja u smjeru kazaljke na satu.



- Okrenite cijeli spoj – bočicu s otapalom, nastavkom i štrcaljkom – naopačke. Dok ga držite okomito, polako uvucite 14 ml otapala. Ako se pojave mjehurići zraka, rasplinite ih koliko je moguće nježnim tapkanjem štrcaljke i laganim pritiskom guranjem klipa u štrcaljku. Nastavite puniti štrcaljku sa 14 ml otapala.



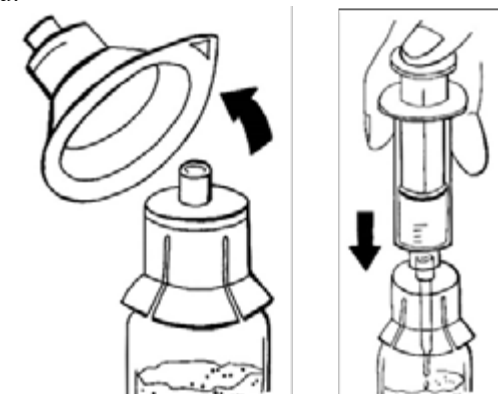
- Otključajte štrcaljku s nastavka okretanjem u smjeru suprotnom od kazaljke na satu.



- Ostatak otapala ostavite u bočici i bacite bočicu.
- Odložite štrcaljku na radnu površinu i pobrinite se da vrh štrcaljke ne dodiruje površinu niti bilo koji drugi predmet.

5. korak: Dodavanje otapala prašku i otapanje

- Skinite pakiranje s nastavka na bočici s praškom.
- Uzmite štrcaljku s otapalom koju ste pripremili u 4. koraku.
- Držite nastavak drugom rukom i spojite štrcaljku. Učvrstite štrcaljku okretanjem u smjeru kazaljke na satu do kraja.
- Polako ubrizgavajte otapalo, u jednom pokretu, u bočicu s praškom kako biste pjenjenje sveli na najmanju moguću mjeru.



- Ostavite štrcaljku na nastavku i lagano vrtite bočicu otprilike pola minute. Nemojte mućkati. Nakon vrtnje ostavite bočicu na površini nekoliko minuta dok se otopina ne razbistri. Ako još ima neotopljenoga praška, ponovite postupak.

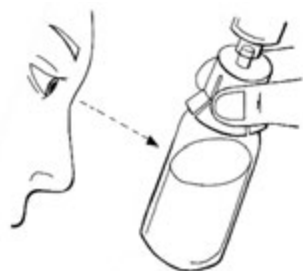


- Ponovite 4. i 5. korak ako trebate pripremiti drugu otopinu.

6. korak: Provjerite pripremljene otopine

- Provjerite je li se prašak u bočici/bočicama potpuno otopio i je li klip do kraja gurnut u štrcaljku.
- Nakon što se prašak potpuno otopi, otopina treba biti prozirna i bezbojna.
- Nemojte primjenjivati pripremljenu otopinu ako je mutna, sadrži čestice ili ako je promijenila boju. Ako se to dogodi, obavijestite svojega zdravstvenoga radnika. Mala je količina pjene

prihvatljiva.



7. korak: Izvlačenje pripremljene otopine

- Izračunajte u mililitrima koliko pripremljene otopine treba ubrizgati.

Tjelesna težina	Mililitri pripremljene otopine koju treba ubrizgati
Ispod 84 kg	tjelesna težina u kg podijeljena s tri
84 kg i više	28 ml

- Izvučite potrebni volumen pripremljene otopine dok držite štrcaljku u uspravnome položaju. Ako ste pripremili:
 - jednu bočicu s otopinom, izvučite volumen koji ste izračunali
 - dvije bočice i Vaša je tjelesna težina ispod 84 kg, izvučite na sličan način:
 - a) 14 ml iz prve bočice
 - b) iz druge bočice razliku između izračunatog volumena i 14 ml iz prve bočice
 - dvije bočice i Vaša je tjelesna težina 84 kg ili više, izvučite 14 ml iz svake bočice u svaku štrcaljku

Ako se pojave mjehurići zraka, rasplinite ih koliko je moguće nježnim tapkanjem štrcaljke i laganim pritiskom guranjem klipa u štrcaljku. Nastavite puniti štrcaljku potrebnim volumenom otopine.



- Nikada nemojte prijeći volumen od 14 ml po štrcaljki.
- Otključajte štrcaljku/štrcaljke okretanjem u smjeru suprotnom od kazaljke na satu i bacite bočicu/bočice s nastavkom.
- Stavite štrcaljku/štrcaljke na radnu površinu i pobrinite se da vrh štrcaljke ne dodiruje površinu niti bilo koji drugi predmet.

8. korak: Provjerite pripremljene štrcaljke

- Ponovno provjerite da je volumen u štrcaljki/štrcaljkama koju/koje ste pripremili u 7. koraku ispravan.

Primjena u venu

Vrlo je važno pripremljenu otopinu ubrizgati izravno u venu, a ne u arteriju ili okolno tkivo. Ubrizgajte otopinu Ruconesta odmah nakon pripreme, po mogućnosti dok sjedite.

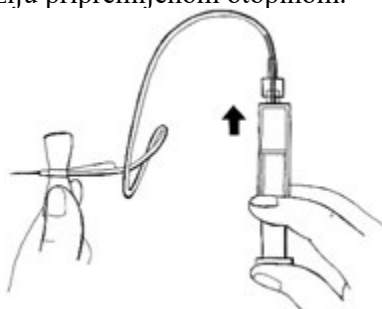
9. korak: Potrebne komponente

- Provjerite nalaze li se na radnoj površini sve potrebne komponente:

- 1 ili 2 štrcaljke s pripremljenom otopinom
- 1 set za infuziju s iglom od 25G
- 1 alkoholni jastučić
- 1 sterilni netkani jastučić
- 1 samoljepljivi flaster
- 1 podvez
- 1 flaster za učvršćivanje igle

10. korak: Priprema seta za infuziju

- Odvrtite čep s kraja seta za infuziju. To je kraj koji nema iglu.
- Držite taj kraj jednom rukom, spojite vrh štrcaljke i učvrstite je okretanjem u smjeru kazaljke na satu do kraja.
- Držite štrcaljku tako da je vrh usmjeren prema gore. Lagano pritisnite klip štrcaljke da biste pažljivo napunili set za infuziju pripremljenom otopinom.



- Provjerite da u štrcaljki, cjevčici za infuziju ili igli nema zraka.

11. korak: Priprema mjesta za davanje injekcije

- Namjestite podvez iznad mjesta za davanje injekcije – po mogućnosti na srednji dio nadlaktice. Zategnite ga kako biste stisnuli venu. Dodatno stisnite i šaku.
- Drugom rukom napipajte prikladnu venu.
- Temeljito dezinficirajte mjesto za davanje injekcije alkoholnim jastučićem i pričekajte da se koža osuši.



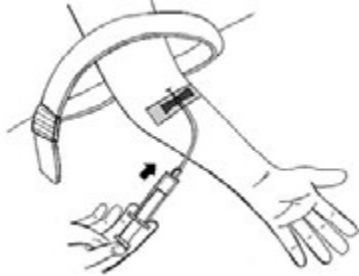
12. korak: Primjena pripremljene otopine

- Skinite poklopac s igle.
- Pažljivo uvedite iglu iz seta za infuziju, pod što manjim kutem, u venu.

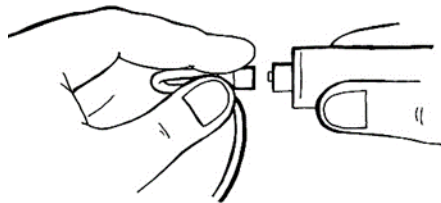


- Učvrstite iglu flasterom, dugim otprilike 7 cm, preko krilaca na igli.

- Pažljivo povucite klip štrcaljke malo unatrag dok ne ugledate kako se krv uvlači u cjevčicu kako biste bili sigurni da je igla u veni.
- Otpustite podvez.
- Ako u cjevčici nema krvi, uklonite iglu, ponovite sve korake od početka 11. koraka i ponovno namjestite iglu.
- Ako ima krvi, nježno ubrizgajte otopinu u venu kako je prikazano na slici. Ubrizgavajte u razdoblju od 5 minuta.



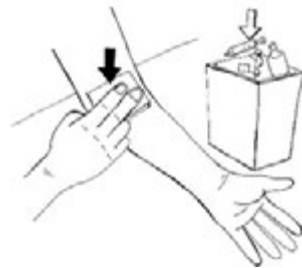
- Ako ste pripremili dvije štrcaljke:
 - presavijte cjevčicu blizu priključka na setu za infuziju kako biste spriječili povratni tok
 - odvrnite praznu štrcaljku sa seta za infuziju i odmah je zamijenite drugom štrcaljkom



- izravnajte cjevčicu i nježno ubrizgajte ovu otopinu, slično kao s prvom štrcaljkom

13. korak: Nakon primjene

- Pažljivo skinite flaster za učvršćivanje igle i izvucite iglu iz vene.
- Odmah nakon izvlačenja igle pritisnite sterilni jastučić na mjesto injekcije nekoliko minuta kako biste smanjili krvarenje.



- Nakon toga stavite samoljepljivi flaster na mjesto davanja injekcije.
- Presavijte žuti zaštitni poklopac preko igle.
- Na siguran način zbrinite iskorišteni set za infuziju s iglom, svu neiskorištenu otopinu, štrcaljku i praznu bočicu u prikladan spremnik za medicinski otpad, jer ti materijali mogu naštetiti drugima ako se pravilno ne zbrinu. Nemojte ponovno upotrebljavati pribor.

14. korak: Bilježenje primjene

Zabilježite (npr. u svoj dnevnik):

- datum i vrijeme primjene
- broj serije naveden na naljepnici bočice s praškom

Ako ste primijenili više Ruconesta nego što ste trebali

Ako se to dogodi, obratite se svojem liječniku ili posjetite najbližu bolnicu.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku.

4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ako Vam se simptomi pogoršaju i/ili primijetite osip, trnce, otežano disanje ili oticanje lica ili jezika, **odmah** zatražite medicinsku pomoć. **To može značiti da ste razvili alergiju na Ruconest.**

Tijekom liječenja Ruconestom mogu se razviti neke nuspojave:

Česte: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- Mučnina

Manje česte: mogu se javiti u do 1 na 100 osoba

- Bol u trbuhu, proljev
- Osjećaj trnaca, bockanja ili utrnulosti u ustima
- Glavobolja, omaglica
- Smanjen osjet dodira ili osjetljivosti na koži ili udovima
- Nadraženost grla
- Koprivnjača
- Oticanje ušiju ili područja oko ušiju

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. **Kako čuvati Ruconest**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici bočice iza oznake „Rok valjanosti“ ili kratice EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Čuvati bočicu s praškom u kutiji za bočicu radi zaštite od svjetlosti.

Prije nego se Ruconest može primijeniti, prašak se mora otopiti u otapalu iz pakiranja (vidjeti dio 3).

Lijek je potrebno primijeniti odmah nakon pripreme za primjenu.

Nemojte primijeniti ovaj lijek nakon otapanja ako primijetite čestice u otopini ili ako je otopina promijenila boju. Mala je količina pjene prihvatljiva.

6. **Sadržaj pakiranja i druge informacije**

Što Ruconest sadrži

Bočica s praškom:

- Djelatna tvar je konestat alfa. Svaka bočica s praškom sadrži 2100 jedinica (U) konestata alfa, što odgovara količini od 2100 jedinica u 14 ml nakon pripreme ili koncentraciji od 150 jedinica/ml.
- Drugi su sastojci praška saharoza, natrijev citrat (E331) i citratna kiselina.

Bočica s otapalom:

- Sastojak otapala je voda za injekcije.

Kako Ruconest izgleda i sadržaj pakiranja

Ruconest je dostupan kao jedna staklena bočica koja sadrži bijeli do gotovo bijeli prašak za otopinu za injekciju s jednom staklenom bočicom koja sadrži prozirno, bezbojno otapalo za otapanje praška. Nakon otapanja praška u vodi za injekcije otopina je bistra i bezbojna.

Ruconest se isporučuje kao komplet za primjenu u kartonskoj kutiji koja sadrži:

- 1 bočicu s 2100 U praška
- 1 bočicu s 20 ml otapala
- 2 nastavka za bočice
- 1 štrcaljku
- 1 set za infuziju s cjevčicom od 35 cm i iglom od 25G
- 2 alkoholna jastučića
- 1 sterilni netkani jastučić
- 1 samoljepljivi flaster

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja:
Pharming Group N.V.
Darwinweg 24
2333 CR Leiden
Nizozemska

Proizvođač:
Pharming Technologies B.V.
Darwinweg 24
2333 CR Leiden
Nizozemska

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

DOZIRANJE I NAČIN PRIMJENE

Doziranje

Tjelesna težina do 84 kg

- Jedna intravenska injekcija od 50 U/kg tjelesne težine.

Tjelesna težina 84 kg ili veća

- Jedna intravenska injekcija od 4200 U (dvije bočice).

U većini slučajeva za liječenje akutnog napada angioedema dovoljna je jedna doza Ruconesta. U slučaju nedostatnog kliničkog odgovora moguće je primijeniti dodatnu dozu (50 U/kg tjelesne

težine do najviše 4200 U).
Tijekom 24 sata ne smiju se primijeniti više od dvije doze.

Izračun doze

Utvrđite tjelesnu težinu bolesnika.

Tjelesna težina do 84 kg

- U bolesnika tjelesne težine do 84 kg volumen koji je potrebno primijeniti izračunajte prema sljedećoj formuli:

$$\text{Volumen za primjenu (ml)} = \frac{\text{tjelesna težina (kg)} \times 50 \text{ (U/kg)}}{150 \text{ (U/ml)}} = \frac{\text{tjelesna težina (kg)}}{3}$$

Tjelesna težina 84 kg ili veća

- U bolesnika težine 84 kg ili veće volumen koji je potrebno primijeniti iznosi 28 ml, što odgovara količini od 4200 U (2 bočice).

Svaku bočicu rekonstituirajte s 14 ml vode za injekcije (vidjeti dio Rekonstitucija u nastavku).
Rekonstituirana otopina u svakoj bočici sadrži 2100 U konestata alfa u 150 U/ml.

Potrebni volumen rekonstituirane otopine mora se primijeniti sporom intravenskom injekcijom tijekom približno 5 minuta.

POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE I DRUGA RUKOVANJA LIJEKOM

Priprema i rukovanje

Svaka bočica Ruconesta je isključivo za jednokratnu primjenu.

Ruconest je namijenjen za intravensku primjenu nakon rekonstitucije s vodom za injekcije. Za rekonstituciju, kombiniranje i miješanje otopina mora se primijeniti aseptična tehnika rada.

Rekonstitucija

1. Svaku bočicu Ruconesta (2100 U) potrebno je rekonstituirati s 14 ml vode za injekcije.
2. Dezinficirajte gumene čepove na bočicama s praškom i otapalom i stavite nastavak za bočice na svaku bočicu s otapalom i praškom dok ne prione na vrat bočice.
3. Pričvrstite štrcaljku na nastavak na bočici s otapalom i okrećite je u smjeru kazaljke na satu dok se ne zaključa. Uvucite 14 ml otapala u štrcaljku. Otključajte štrcaljku s nastavka okretanjem u smjeru suprotnom od kazaljke na satu. Ponovite ovaj korak ako trebate rekonstituirati dvije bočice s praškom.
4. Pričvrstite štrcaljku s otapalom na nastavak na bočici s praškom i okrećite je u smjeru kazaljke na satu dok se ne zaključa. Vodu za injekcije potrebno je dodavati polako kako bi se izbjegao silovit udar na prašak te lagano miješati kako bi se pjenjenje otopine svelo na najmanju moguću mjeru. Ostavite štrcaljku u nastavku. Ponovite ovaj korak ako trebate rekonstituirati drugu bočicu s praškom.
5. Rekonstituirana otopina u svakoj bočici sadrži 150 U/ml i izgleda kao bistra bezbojna otopina. Rekonstituiranu otopinu u svakoj bočici mora se vizualno pregledati na prisutnost čestica i promjenu boje. Otopina u kojoj se vide čestice ili promjena boje ne smije se koristiti. Mala je količina pjene dozvoljena. Lijek je potrebno primijeniti odmah.

Primjena

1. Izvucite potreban volumen pripremljene otopine. Nikad nemojte prijeći volumen od 14 ml po štrcaljki. Otključajte štrcaljku/štrcaljke okretanjem u smjeru suprotnom od kazaljke na satu i bacite bočicu/bočice s nastavkom.
2. Pričvrstite set za infuziju na štrcaljku i okrećite u smjeru kazaljke na satu dok se ne zaključa. Držite štrcaljku tako da je vrh usmjeren prema gore i nježno gurajte klip kako biste otopinom napunili set za infuziju.

3. Dezinficirajte područje za davanje injekcije alkoholnim jastučićem. Skinite poklopac s igle seta za infuziju i pažljivo ubodite iglu u venu.
4. Pobrinite se da ste otpustili podvez. Nježno ubrizgajte otopinu u venu – ubrizgavajte u razdoblju od otprilike 5 minuta.
5. Ako ste pripremili dvije štrcaljke: presavijte cjevčicu kako biste spriječili povratni tok, odvrnite praznu štrcaljku sa seta za infuziju (u smjeru suprotnom od kazaljke na satu) i odmah je zamijenite drugom štrcaljkom. Nježno ubrizgajte otopinu iz druge štrcaljke.

Zbrinjavanje

Na siguran način zbrinite iskorišteni set za infuziju s iglom, svu neiskorištenu otopinu, štrcaljku i praznu bočicu u prikladan spremnik za medicinski otpad, jer ti materijali mogu naškoditi drugima ako se pravilno ne zbrinu. Nemojte ponovno upotrebljavati pribor.