

**LIITE 1**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ruconest 2100 yksikköä injektiokuiva-aine, liuosta varten.

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää 2 100 yksikköä alfakonestaattia, joka vastaa käyttökuntoon saattamisen jälkeen 2 100 yksikköä 14 ml:ssa liuosta eli 150 yksikön/ml pitoisuutta.

Alfakonestaatti on ihmisen C1 esteraasi-inhibiittorin (rhC1-INH) rekombinantti analogi, jota tuotetaan transgeenisten kaniinien maidosta yhdistelmä-DNA-tekniikan avulla.

Yhden alfakonestaattiyksikön aktiivisuus on määritetty vastaavaksi kuin yhden millilitran yhdistettyä plasmata sisältävän C1 esteraasin inhiboiva vaikutus.

### Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi injektiopullo sisältää keskimäärin 19,5 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine, liuosta varten.

Jauhe, jonka väri vaihtelee valkoisesta taitettuun valkoiseen.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Ruconest-valmiste on tarkoitettu akuuttien angioedeemakohtausten hoitoon aikuisille, nuorille ja lapsille (vähintään 2 vuoden ikäisille), joilla on C1 esteraasi-inhibiittorin puutteesta aiheutuva perinnöllinen angioedeema (HAE).

### 4.2 Annostus ja antotapa

Ruconest-hoito on aloitettava sellaisen lääkärin ohjauksessa ja valvonnassa, jolla on kokemusta perinnöllisen angioedeeman diagnosoimisesta ja hoidosta.

#### Annostus aikuisille, nuorille ja vähintään 2 vuoden ikäisille lapsille

##### *Paino alle 84 kg*

- Yksi laskimonsisäinen injektio, 50 yksikköä painokiloa kohden.

##### *Paino 84 kg tai enemmän*

- Yksi laskimonsisäinen injektio, 4 200 yksikköä (2 injektiopulloa).

Useimmissa tapauksissa yksi annos Ruconest-valmistetta riittää akuutin angioedeemakohtauksen hoitoon.

Jos potilaan kliininen vaste ei ole riittävä, voidaan antaa yksi lisäannos (50 yksikköä painokiloa kohden 4 200 yksikköön asti) lääkärin harkinnan mukaan (ks. kohta 5.1).

- Aikuisille ja nuorille voidaan antaa yksi lisäannos, jos 120 minuutin kuluttua ei ole saavutettu riittävää hoitovastetta.
- Lapsille voidaan antaa yksi lisäannos, jos 60 minuutin kuluttua ei ole saavutettu riittävää hoitovastetta.

24 tunnin sisällä ei tule antaa enempää kuin kaksi annosta.

#### Annoksen laskeminen

Selvitä potilaan paino.

#### Paino alle 84 kg

- Käytä alla olevaa kaavaa, kun lasket tarvittavaa annosta potilaalle, jonka paino on alle 84 kg.

$$\text{Annettava annos (ml)} = \frac{\text{Paino (kg)} \times 50 \text{ (yksikköä/kg)}}{150 \text{ (yksikköä/ml)}} = \frac{\text{paino (kg)}}{3}$$

#### Paino 84 kg tai enemmän

- 84 kg tai enemmän painaville potilaille annettava annos on 28 ml, joka vastaa 4 200 yksikköä (kaksi injektiopulloa).

#### Pediatriset potilaat

Ruconest-valmistetta voidaan käyttää pediatristen potilaiden (vähintään 2 vuoden ikäisten) hoitoon aikuisten annoksella (50 yksikköä painokiloa kohden).

Ruconest-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 2 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Kliinisiä tietoja ei ole saatavilla.

#### Iäkkäät potilaat ( $\geq 65$ -vuotiaat)

Tiedot yli 65-vuotiaista potilaista ovat rajallisia.

Ei ole massa perusteita sille, että yli 65-vuotiaiden potilaiden vaste Ruconest-hoidolle olisi erilainen kuin nuoremmilla aikuispotilailla.

#### Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt, sillä alfa-konestaatti ei erity munuaisten kautta.

#### Maksan vajaatoiminta

Ruconestin käytöstä potilailla, joiden maksan toiminta on heikentynyt, ei ole olemassa kliinistä kokemusta. Maksan vajaatoiminta saattaa pidentää alfa-konestaatin puoliintumisaikaa plasmassa, mutta tällä ei katsota olevan kliinistä merkitystä. Annoksen muuttamisesta ei voida tehdä suosituksia.

#### Antotapa

Annetaan laskimoon.

Ruconest-hoito on annettava potilaalle terveydenhuollon ammattilaisen toimesta.

Katso kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

Tarvittava määrä käyttövalmista liuosta on annettava noin viisi minuuttia kestäväenä hitaana injektiona laskimoon.

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Tiedossa oleva tai epäilty kaniallergia (ks. kohta 4.4)
- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Alfakonestaatti on johdettu transgeenisten kanien maidosta, ja se sisältää kaniproteiinien jäämiä. Ennen Ruconest-hoidon aloittamista potilailta on kysyttävä aikaisemmasta altistumisesta kaneille sekä oireista, jotka viittaavat allergiseen reaktioon.

Yliherkkyysoireiden mahdollisuutta ei voida sulkea pois, ja niiden oireet saattavat olla samanlaisia kuin angioedeemakohtausten oireet. Kaikkia potilaita on valvottava ja seurattava tarkasti mahdollisten yliherkkyysoireiden varalta lääkeaineen antamisen aikana ja sen jälkeen. Potilaille on kerrottava yliherkkyysoireiden ensioireista, joita ovat esimerkiksi nokkosihottuma, laajalle leviävä urtikaria, puristava tunne rintakehällä, vinkuva hengitys, alhainen verenpaine ja anafylaksia. Jos näitä oireita esiintyy lääkeaineen antamisen jälkeen, potilaan tulee ottaa yhteys lääkäriin. Jos potilaalle kehittyy anafylaktinen reaktio tai sokki, ensiapulääkitys on annettava.

Vaikka lehmänmaidon ja kaninmaidon ristireagointia pidetään epätodennäköisenä, sen mahdollisuutta ei voida sulkea pois potilailla, joilla on todettu kliininen lehmänmaitoallergia ja potilaiden mahdollisia yliherkkyysoireita on seurattava Ruconestin annostelun jälkeen.

#### Tromboemboliset tapahtumat

Vakavia valtimo- ja laskimotromboembolisia (TE) tapahtumia on raportoitu suositellulla annoksella plasmasta saatuja C1-esteraasin inhibiittorivalmisteita potilailla, joilla on tunnettuja riskitekijöitä (esim. keuhkotiet, aiempi tromboosi, taustalla oleva ateroskleroosi, oraalisten ehkäisyvalmisteiden tai tiettyjen androgeenien käyttö, sairaaloinen lihavuus, liikkumattomuus). Potilaita, joilla on tunnettuja riskitekijöitä, on seurattava tarkasti.

#### Natrium

Jokainen Ruconest injektioampulli sisältää 19,5 mg natriumia. Tämä on huomioitava potilailla, joilla on natriumin saantia kontrolloiva ruokavaliio.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Tieteellinen kirjallisuus viittaa kudospasminogeenin aktivaattorin (tPA) ja C1-INH:ta sisältävien tuotteiden yhteisvaikutukseen. Ruconest-valmistetta ei saa antaa samanaikaisesti tPA:n kanssa.

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

#### Raskaus ja imetys

Ruconest-valmisteen käytöstä raskaana olevilla ja imettävillä naisilla ei ole kokemuksia. Yhdessä eläinkokeessa havaittiin lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Ruconest-valmistetta ei suositella käytettäväksi raskauden tai imettämisen aikana, ellei hoitava lääkäri arvioi, että käytön edut ovat suuremmat kuin mahdolliset riskit.

#### Hedelmällisyys

Ruconest-valmisteen vaikutuksista miehen tai naisen hedelmällisyyteen ei ole tietoa.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Valmisteen tunnetun farmakologian ja häiritsevien vaikutusten perusteella Ruconest-valmisteella ei oletettavasti ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Päänsärkyä, kiertohuimausta ja heitehuimausta on kuitenkin ilmoitettu Ruconest-valmisteen käytön jälkeen, mutta oireet voivat ilmetä myös perinnöllisen angioedeemakohtauksen seurauksena. Potilaita tulisi ohjeistaa välttämään ajamista tai koneiden käyttöä, jos heillä on päänsärkyä, kiertohuimausta tai heitehuimausta.

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Ruconest-valmisteen kliinisissä tutkimuksissa havaittiin yksi yliherkkyyystapaus. Yleisin Ruconest-valmisteen annostelua seurannut havaittu haittavaikutus oli pahoinvointi.

#### Haittavaikutustaulukko

Seuraavassa taulukossa on esitetty haittavaikutukset, joita raportoitiin kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeisessä valvonnassa, kun Ruconest-valmistetta käytettiin akuuttien HAE-kohtausten hoitoon. Kliinisissä tutkimuksissa haittavaikutusten määrä oli samankaltainen kaikissa annosryhmissä eikä lisääntynyt toistuvassa annostelussa.

Alla lueteltujen mahdollisten haittavaikutusten yleisyys määritellään seuraavasti:

Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ),

Yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ),

Melko harvinainen ( $\geq 1/1,000$ ,  $< 1/100$ ),

Harvinainen ( $\geq 1/10,000$ ,  $< 1/1,000$ ),

Hyvin harvinainen ( $< 1/10,000$ ),

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Yleisyys
Hermosto	Päänsärky	Melko harvinainen
	Kiertohuimaus	Melko harvinainen
	Hypoestesia	Melko harvinainen
	Heitehuimaus	Melko harvinainen
Kuulo ja tasapainoelin	Korvien turvotus	Melko harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Kurkun ärsytys	Melko harvinainen
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi	Yleinen
	Ripuli	Melko harvinainen
	Vatsavaivat	Melko harvinainen
	Suun parestesia	Melko harvinainen
Iho ja ihonalainen kudος	Urtikaria	Melko harvinainen
Immuunijärjestelmä	Anafylaksia*	Melko harvinainen
	Yliherkkyysoireet*	Tuntematon

\*Lisätietoja on kohdassa 4.4

#### Pediatriset potilaat

Kliinisessä kehitysohjelmassa 37 lapselle ja nuorelle (ikäjakauma 5–17 vuotta), joilla oli HAE, annettiin hoitoa 124 akuuttiin angioedeemakohtaukseen. Lapsilla ja nuorilla todettujen haittavaikutusten yleisyys, tyyppi ja vaikeusaste olivat samankaltaiset kuin aikuisilla.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## 4.9 Yliannostus

Yliannostuksesta ei ole saatavilla kliinistä tietoa.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut hematologiset valmisteet, perinnöllisen angioedeeman hoitoon käytettävät lääkkeet, ATC-koodi: B06AC04.

Plasmaproteiini C1-INH on kontakti- ja komplementtijärjestelmien aktivaation tärkein säätelijä *in vivo*. HAE -potilailla on plasmaproteiinin C1-INH heterotsygoottinen puute. Tämän vuoksi he voivat kärsiä kontakti- ja komplementtijärjestelmien hallitsemattomasta aktivaatiosta, jolloin muodostuu tulehduksen välittäjäaineita. Tämä ilmenee kliinisesti akuutteina angioedeemakohtauksina.

Alfakonestaatti, rekombinantti ihmisen komplementtikomponentti 1 (C1) esteraasi-inhibiittori (rhC1-INH), on analogi ihmisen C1-INH:lle ja sitä saadaan sellaisten kaniin maidosta, jotka ilmentävät ihmisen C1-INH:ta koodaavaa geeniä. Alfakonestaatin aminohappokoostumus on identtinen sisäsyntyisen C1-INH:n kanssa.

C1-INH vaikuttaa ehkäisevästi useisiin kontakti- ja komplementtijärjestelmien proteaaseihin (kohdeproteaasit). Alfakonestaatin vaikutus seuraaviin kohdeproteaaseihin arvioitiin *in vitro*: aktivoitu C1s, faktori XIIa ja faktori Xia. Estovaikutuksen kinetiikan todettiin olevan verrattavissa plasmasta johdettuun ihmisen C1-INH:iin.

Komplementin komponentti (proteiini) C4 on aktivoidun C1s:n substraatti. HAE-potilailla C4:n tasot verenkierrossa ovat matalia. Samoin kuin plasmasta johdetun C1-INH:n kohdalla, alfakonestaatin C4:ään kohdistuvat farmakodynaamiset vaikutukset komplementin homeostaasin palauttamisessa näyttävät HAE -potilailla annosriippuvaisilta plasman C1-INH:n aktiivisuuden tason ollessa korkeampi kuin 0,7 yksikköä/ml, mikä on normaalitason alaraja. HAE-potilailla Ruconest-valmisteen annos 50 yksikköä/kg nostaa plasman C1-INH:n aktiivisuuden tason noin kahden tunnin ajaksi korkeammaksi kuin 0,7 yksikköä/ml (ks. kohta 5.2).

Ruconest-valmisteen tehokkuutta ja turvallisuutta akuuttien angioedeemakohtausten hoitomuotona aikuisilla ja nuorilla HAE-potilailla on arvioitu kahdessa kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, lumekontrolloidussa ja neljässä avoimessa kliinisessä tutkimuksessa. Kliinisissä tutkimuksissa käytetyt annokset vaihtelivat yhdestä 2 100 yksikön injektiopullosta (vastaa noin 18–40 yksikköä/kg) 50:een ja 100:aan yksikköön/kg. Ruconest-valmisteen teho akuutin angioedeemakohtauksen hoitomuotona osoitettiin oireiden lievittymisen alkamisen ajankohdan selkeänä aikaistumisena, oireiden vähimmäistason saavuttamiseen kuluneen ajan lyhentymisenä ja harvoin tapahtuneena hoidon epäonnistumisena. Alla olevassa taulukossa näkyvät kahden satunnaistetun, kontrolloidun tutkimuksen tulokset (ensisijaiset ja toissijaiset päätapahtumat):

Tutkimus	Hoito	Aika (minuuteissa), kunnes oireiden lievittyminen alkoi mediaani (95 % CI)	Aika (minuuteissa) oireiden vähimmäistason saavuttamiseen mediaani (95 % CI)
C1 1205 RCT	100 yksikköä/kg n = 13	68 (62, 132) p = 0,001	245 (125, 270) p = 0,04
	50 yksikköä/kg n = 12	122 (72, 136) p < 0,001	247 (243, 484)
	Suolaliuos n = 13	258 (240, 495)	1101 (970, 1494)
C1 1304 RCT	100 yksikköä/kg n = 16	62 (40, 75) p = 0,003	480 (243, 723) p = 0,005

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

Avoimien tutkimusten tulokset vastasivat yllä olevia tuloksia, ja ne tukevat Ruconest-valmisteen toistuvaa käyttöä myöhempien angioedeemakohtausten hoidossa.

Satunnaistetuissa, kontrolloiduissa tutkimuksissa 39/41 (95 %) Ruconest-valmisteella hoidetuista potilaista alkoi saada lievitystä oireisiin neljän tunnin sisällä. Avoimessa tutkimuksessa 146/151 (97 %) yksi 50 yksikön/kg annos aikaansai oireiden lievittymisen alkamisen neljän tunnin kuluessa. 50 yksikön/kg lisäannos annettiin 17/168 (10 %) kohtauksista.

### Pediatriset potilaat

#### *Lapset*

Avoimessa tutkimuksessa, johon osallistui 20 HAE-lapsipotilasta (ikäjakauma 5–14 vuotta), 64/67 (96 %) kohtauksista, joita hoidettiin 50 yksikön/kg kerta-annoksella, alkoi lievittyä neljän tunnin sisällä. 50 yksikön/kg lisäannos annettiin 3/73 (4 %) tapauksessa.

#### *Nuoret*

Kymmenennuoren (ikäjakauma 13–17 vuotta) HAE -potilaan 27 akuuttia angioedeemakohtausta hoidettiin 50 yksikön/kg annoksella ja seitsemän nuoren (ikäjakauma 16–17 vuotta) HAE-potilaan 24 kohtausta 2 100 yksikön annoksella.

Valmisteen turvallisuus- ja tehokkuustulokset lapsilla ja nuorilla vastasivat aikuisilla saatuja tuloksia.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Jakautuminen

Virallisia tutkimuksia jakautumisesta ei ole suoritettu. Alfakonestaatin jakautumistilavuus oli noin 3 l, mikä on verrattavissa plasman tilavuuteen.

### Biotransformaatio ja eliminaatio

Eläintutkimuksista saatujen tietojen perusteella alfakonestaatti poistuu verenkierrosta maksan kautta reseptoriavusteisen endosytoosin kautta, jota seuraa täydellinen hydrolyysi/hajoaminen.

Kun Ruconest-valmistetta (50 yksikköä/kg) annettiin oireettomille HAE -potilaille, heidän  $C_{max}$ -arvonsa oli 1,36 yksikköä/ml. Alfakonestaatin eliminaation puoliintumisaika oli noin kaksi tuntia.

### Erittyminen

Eritymistä ei ole, sillä alfakonestaatti poistuu verenkierrosta maksan kautta reseptorivälitteisen endosytoosin kautta, jota seuraa täydellinen hydrolyysi/hajoaminen maksassa.

### Pediatriset potilaat

#### *Lapset*

Saatuun alfakonestaattia annoksena 50 yksikköä/kg, yhteensä 18/20 lapsen funktionaaliset C1-INH-pitoisuudet olivat > 70 % normaalista (normaalialueen alarajasta) 5 minuutin ja/tai 2–4 tunnin kuluttua annostelusta. Laskennallinen keskimääräinen funktionaalisen C1-INH:n  $C_{max}$  oli ensimmäisen kohtauksen kohdalla 123 % normaalista (vaihteluväli 62–168 %) ja  $AUC_{0-3}$  oli 171 % normaalista (vaihteluväli 95–244 %).

Populaatiofarmakokineettinen malli osoittaa, että annoksella 50 yksikköä painokiloa kohti saavutettavat funktionaaliset C1-INH-pitoisuudet ovat > 70 % normaalista 96,0 %:lla 2 – ≤ 13-vuotiaista lapsista ja 90,5 %:lla 2 – < 5-vuotiaista lapsista.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Prekliiniset tutkimukset eivät osoita turvallisuuteen liittyviä huolenaiheita alfakonestaatin käytössä ihmisillä. Tämä perustuu turvallisuusfarmakologian, kerta-annoksen toksisuuden, kahden viikon subkroonisen toksisuuden ja paikallisen siedettävyyden tutkimuksiin eri eläinlajeilla, mm. rotilla, koirilla, kaneilla ja makakeilla. Genotoksisia tai karsinogeenisiä vaikutuksia ei odoteta esiintyvän.

Alkiotutkimuksia suoritettiin rotilla ja kaneilla: päivittäisiä yksittäisannoksia liuosta tai 625 yksikköä/kg/annos alfakonestaattia annettiin laskimoon paritelleille rotille ja kaneille. Rottatutkimuksessa ei esiintynyt epämuodostuneita alkioita sen enempää alfakonestaatti-ryhmässä kuin kontrolliryhmässäkään. Kaneilla tehdyssä alkiotoksisuustutkimuksessa havaittiin yleistymistä alkion sydämen verisuonien vioissa (1,12 % hoitoryhmästä verrattuna 0,03 % historiallisista kontrolleista) eläimillä, joille annettiin alfakonestaattia.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Sakkarooosi  
Natriumsitraatti(E331)  
Sitruunahappo

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

### **6.3 Kestoaika**

4 vuotta.

#### Käyttövalmis liuos

Valmiin liuoksen on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 48 tuntia 5–25 °C:ssa. Mikrobiologisista syistä käyttövalmis liuos tulisi käyttää välittömästi. Jos käyttövalmista liuosta ei käytetä välittömästi, säilytysaika ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä saa ylittää 24 tuntia lämpötilassa 2–8 °C, mikäli liuosta ei ole saatettu käyttövalmiiksi kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25°C.  
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

2 100 yksikköä alfakonestaattia kuiva-aineena 25 ml:n injektiopullossa (tyyppi 1, lasinen), jossa on tulppa (silikonoitua klooributyylikumia) ja irrotettava sinetti (alumiinia ja värjättyä muovia).  
Pakkauskoko 1.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Kukin Ruconest-injektiopullo on tarkoitettu pelkästään kertakäyttöä varten.  
Liuosten valmistamisessa, yhdistämisessä ja sekoittamisessa tulee käyttää aseptista tekniikkaa.

#### Käyttövalmiiksi saattaminen



Kukin pullo Ruconestia (2100 yksikköä) saatetaan käyttövalmiiksi 14 ml:lla injektioneisiin käytettävää vettä. Vesi lisätään hitaasti, varovaisesti sekoittaen, jotta liuos vaahtoutuu mahdollisimman vähän. Käyttövalmiiksi saatettu liuos sisältää alfonestaattia 150 yksikköä/ml. Liuos on kirkas ja väritön.

Kunkin injektiopullon käyttövalmiiksi saatettu liuos tulee tarkistaa hiukkasten ja värivirheiden varalta. Liuosta, jossa on hiukkasia tai värjäytymistä, ei saa käyttää. Lääkevalmiste tulee käyttää heti (ks. kohta 6.3).

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/10/641/001

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28. lokakuuta 2010  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 18. syyskuuta 2015

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ruconest 2100 yksikköä injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

### Injektiokuiva-ainepullo

Yksi injektiopullo sisältää 2 100 yksikköä alfa-konestaattia, joka vastaa käyttökuntoon saattamisen jälkeen 2 100 yksikköä 14 ml:ssa liuosta eli 150 yksikön/ml pitoisuutta.

Alfa-konestaatti on ihmisen C1 esteraasi-inhibiittorin (rhC1-INH) rekombinantti analogi, jota tuotetaan transgeenisten kaniinien maidosta yhdistelmä-DNA-tekniikan avulla.

Yhden alfa-konestaattiyksikön aktiivisuus on määritetty vastaavaksi kuin yhden millilitran yhdistettyä plasmata sisältävän C1 esteraasin inhiboiva vaikutus.

### Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi injektiokuiva-ainepullo sisältää keskimäärin 19,5 mg natriumia. Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

Jauhe, jonka väri vaihtelee valkoisesta taitettuun valkoiseen.

Liuotin on kirkas, väritön neste.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Ruconest-valmiste on tarkoitettu akuuttien angioedeemakohtausten hoitoon aikuisille, nuorille ja lapsille (vähintään 2 vuoden ikäisille), joilla on C1 esteraasi-inhibiittorin puutteesta aiheutuva perinnöllinen angioedeema (HAE).

### 4.2 Annostus ja antotapa

Ruconest-hoito on aloitettava sellaisen lääkärin ohjauksessa ja valvonnassa, jolla on kokemusta perinnöllisen angioedeeman diagnosoinnista ja hoidosta.

#### Annostus aikuisille, nuorille ja vähintään 2 vuoden ikäisille lapsille

*Paino alle 84 kg*

- Yksi laskimonsisäinen injektio, 50 yksikköä painokiloa kohden.

*Paino 84 kg tai enemmän*

- Yksi laskimonsisäinen injektio, 4 200 yksikköä (2 injektiopulloa).

Useimmissa tapauksissa yksi annos Ruconest-valmistetta riittää akuutin angioedeemakohtauksen hoitoon.

Jos potilaan kliininen vaste ei ole riittävä, voidaan antaa yksi lisäannos (50 yksikköä painokiloa kohden 4 200 yksikköön asti) (ks. kohta 5.1).

- Aikuisille ja nuorille voidaan antaa yksi lisäannos, jos 120 minuutin kuluttua ei ole saavutettu riittävää hoitovastetta.

- Lapsille voidaan antaa yksi lisäannos, jos 60 minuutin kuluttua ei ole saavutettu riittävää hoitovastetta.

24 tunnin sisällä ei tule antaa enempää kuin kaksi annosta.

#### Annoksen laskeminen

Selvitä potilaan paino.

#### *Paino alle 84 kg*

- Käytä alla olevaa kaavaa, kun lasket tarvittavaa annosta potilaalle, jonka paino on alle 84 kg.

$$\begin{array}{l} \text{Annettava annos} \\ \text{(ml)} \end{array} = \frac{\text{Paino (kg)} \times 50 \text{ (yksikköä/kg)}}{150 \text{ (yksikköä/ml)}} = \frac{\text{paino (kg)}}{3}$$

#### *Paino 84 kg tai enemmän*

- 84 kg tai enemmän painaville potilaille annettava annos on 28 ml, joka vastaa 4 200 yksikköä (kaksi injektiopulloa).

#### Pediatriset potilaat

Ruconest-valmistetta voidaan käyttää pediatristen potilaiden (vähintään 2 vuoden ikäisten) hoitoon aikuisten annoksella (50 yksikköä painokiloa kohden).

Ruconest-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 2 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Kliinisiä tietoja ei ole saatavilla.

#### Iäkkäät potilaat ( $\geq 65$ -vuotiaat)

Tiedot yli 65-vuotiaista potilaista ovat rajallisia.

Ei olemassa perusteita sille, että yli 65-vuotiaiden potilaiden vaste Ruconest-hoidolle olisi erilainen kuin nuoremmilla aikuispotilailla

#### Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt, sillä alfa-konestaatti ei erity munuaisten kautta.

#### Maksan vajaatoiminta

Ruconestin käytöstä potilailla, joiden maksan toiminta on heikentynyt, ei ole olemassa kliinistä kokemusta. Maksan vajaatoiminta saattaa pidentää alfa-konestaatin puoliintumisaikaa plasmassa, mutta tällä ei katsota olevan kliinistä merkitystä. Annoksen muuttamisesta ei voida tehdä suosituksia.

#### Antotapa

Annetaan laskimoon.

Ruconest-hoito on annettava potilaalle terveydenhuollon ammattilaisen toimesta, kunnes potilas (tai hänen huoltajansa) kykenee riittävän opastuksen jälkeen huolehtimaan valmisteen antamisesta, ja kun tästä on sovittu terveydenhuollon ammattilaisen kanssa.

Katso kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

Tarvittava määrä käyttövalmistusta liuosta on annettava noin viisi minuuttia kestäväenä hitaana injektiona laskimoon.

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Tiedossa oleva tai epäilty kaniallergia (ks. kohta 4.4)
- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Alfakonestaatti on johdettu transgeenisten kanien maidosta, ja se sisältää kaniproteiinien jäämiä. Ennen Ruconest-hoidon aloittamista potilailta on kysyttävä aikaisemmasta altistumisesta kanceille sekä oireista, jotka viittaavat allergiseen reaktioon.

Yliherkkyysoireiden mahdollisuutta ei voida sulkea pois, ja niiden oireet saattavat olla samanlaisia kuin angioedeemakohtausten oireet. Kaikkia potilaita on valvottava ja seurattava tarkasti mahdollisten yliherkkyysoireiden varalta lääkeaineen antamisen aikana ja sen jälkeen. Potilaille on kerrottava yliherkkyysoireiden ensioireista, joita ovat esimerkiksi nokkosihottuma, laajalle leviävä urtikaria, puristava tunne rintakehällä, vinkuva hengitys, alhainen verenpaine ja anafylaksia. Jos näitä oireita esiintyy lääkeaineen antamisen jälkeen, potilaan tulee ottaa yhteys lääkäriin. Jos potilaalle kehittyy anafylaktinen reaktio tai sokki, ensiapulääkitys on annettava.

Vaikka lehmänmaidon ja kaninmaidon ristireagoitua pidetään epätodennäköisenä, sen mahdollisuutta ei voida sulkea pois potilailla, joilla on todettu kliininen lehmänmaitoallergia ja potilaiden mahdollisia yliherkkyysoireita on seurattava Ruconestin annostelun jälkeen.

#### Tromboemboliset tapahtumat

Vakavia valtimo- ja laskimotromboembolisia (TE) tapahtumia on raportoitu suositellulla annoksella plasmasta saatuja C1-esteraasin inhibiittorivalmisteista potilailla, joilla on tunnettuja riskitekijöitä (esim. keuhkotiet, aiempi tromboosi, taustalla oleva ateroskleroosi, oraalisten ehkäisyvalmisteiden tai tiettyjen androgeenien käyttö, sairaaloinen lihavuus, liikkumattomuus). Potilaita, joilla on tunnettuja riskitekijöitä, on seurattava tarkasti.

#### Natrium

Jokainen Ruconest injektioampulli sisältää 19,5 mg natriumia. Tämä on huomioitava potilailla, joilla on natriumin saantia kontrolloiva ruokavaliio.

#### Kotona tapahtuva hoito ja potilaan itse annosteleva hoito

Tiedot tämän lääkevalmisteiden antamisesta potilaan kotona tai käytöstä potilaan itse annostelevana ovat rajallisia. Mahdolliset kotona tapahtuvan hoidon riskit liittyvät lääkkeen antamiseen sekä haittavaikutusten hoitoon (etenkin yliherkkyysoireet). Hoitavan lääkärin tulee tehdä päätös kotona tapahtuvasta hoidosta yksittäisen potilaan osalta. Hoitavan lääkärin on varmistettava, että potilas saa riittävän opastuksen ja että lääkkeen käyttöä arvioidaan määräjain.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Tieteellinen kirjallisuus viittaa kudospasminogeenin aktivaattorin (tPA) ja C1-INH:ta sisältävien tuotteiden yhteisvaikutukseen. Ruconest-valmistetta ei saa antaa samanaikaisesti tPA:n kanssa.

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

#### Raskaus ja imetys

Ruconest-valmisteiden käytöstä raskaana olevilla ja imettävillä naisilla ei ole kokemuksia. Yhdessä eläinkokeessa havaittiin lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Ruconest-valmistetta ei suositella käytettäväksi raskauden tai imettämisen aikana, ellei hoitava lääkäri arvioi, että käytön edut ovat suuremmat kuin mahdolliset riskit.

#### Hedelmällisyys

Ruconest-valmisteiden vaikutuksista miehen tai naisen hedelmällisyyteen ei ole tietoa.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Valmisteen tunnetun farmakologian ja haittavaikutusten perusteella Ruconest-valmisteella ei oletettavasti ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökäyttöön. Päänsärkyä, kierto- ja heitehuimausta on kuitenkin ilmoitettu Ruconest-valmisteen käytön jälkeen, mutta oireet voivat ilmetä myös perinnöllisen angioedeemakohtauksen seurauksena. Potilaita tulisi ohjeistaa välttämään ajamista tai koneiden käyttöä, jos heillä on päänsärkyä, kierto- ja heitehuimausta.

#### 4.8 Haittavaikutukset

##### Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Ruconest-valmisteen kliinisissä tutkimuksissa havaittiin yksi yliherkkyytapaus. Yleisin Ruconest-valmisteen annostelua seurannut havaittu haittavaikutus oli pahoinvointi.

##### Haittavaikutustaulukko

Seuraavassa taulukossa on esitetty haittavaikutukset, joita raportoitiin kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeisessä valvonnassa, kun Ruconest-valmistetta käytettiin akuuttien HAE-kohtausten hoitoon.

Kliinisissä tutkimuksissa haittavaikutusten määrä oli samankaltainen kaikissa annosryhmissä eikä lisääntynyt toistuvassa annostelussa.

Alla lueteltujen mahdollisten haittavaikutusten yleisyys määritellään seuraavasti:

Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ),

Yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ),

Melko harvinainen ( $\geq 1/1,000$ ,  $< 1/100$ ),

Harvinainen ( $\geq 1/10,000$ ,  $< 1/1,000$ ),

Hyvin harvinainen ( $< 1/10,000$ ),

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Yleisyys
Hermosto	Päänsärky	Melko harvinainen
	Kiertohuimaus	Melko harvinainen
	Hypoestesia	Melko harvinainen
	Heitehuimaus	Melko harvinainen
Kuulo ja tasapainoelin	Korvien turvotus	Melko harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Kurkun ärsytys	Melko harvinainen
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi	Yleinen
	Ripuli	Melko harvinainen
	Vatsavaivat	Melko harvinainen
	Suun parestesia	Melko harvinainen
Iho ja ihonalainen kudus	Urtikaria	Melko harvinainen
Immuunijärjestelmä	Anafylaksia*	Melko harvinainen
	Yliherkkyysoireet*	Tuntematon

\*Lisätietoja on kohdassa 4.4

##### Pediatriiset potilaat

Kliinisessä kehitysohjelmassa 37 lapselle ja nuorelle (ikäjakauma 5–17 vuotta), joilla oli HAE, annettiin hoitoa 124 akuuttiin angioedeemakohtaukseen. Lapsilla ja nuorilla todettujen haittavaikutusten yleisyys, tyyppi ja vaikeusaste olivat samankaltaiset kuin aikuisilla.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## 4.9 Yliannostus

Yliannostuksesta ei ole saatavilla kliinistä tietoa.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut hematologiset valmisteet, perinnöllisen angioedeeman hoitoon käytettävät lääkkeet, ATC-koodi: B06AC04.

Plasmaproteiini C1-INH on kontakti- ja komplementtijärjestelmien aktivaation tärkein säätelijä *in vivo*. HAE -potilailla on plasmaproteiinin C1-INH heterotsygoottinen puute. Tämän vuoksi he voivat kärsiä kontakti- ja komplementtijärjestelmien hallitsemattomasta aktivaatiosta, jolloin muodostuu tulehduksen välittäjäaineita. Tämä ilmenee kliinisesti akuutteina angioedeemakohtauksina.

Alfakonestaatti, rekombinantti ihmisen komplementtikomponentti 1 (C1) esteraasi-inhibiittori (rhC1-INH), on analogi ihmisen C1-INH:lle ja sitä saadaan sellaisten kaniin maidosta, jotka ilmentävät ihmisen C1-INH:ta koodaavaa geeniä. Alfakonestaatin aminohappokoostumus on identtinen sisäsyntyisen C1-INH:n kanssa.

C1-INH vaikuttaa ehkäisevästi useisiin kontakti- ja komplementtijärjestelmien proteaaseihin (kohdeproteaasit). Alfakonestaatin vaikutus seuraaviin kohdeproteaaseihin arvioitiin *in vitro*: aktivoitu C1s, faktori XIIa ja faktori Xia. Estovaikutuksen kinetiikan todettiin olevan verrattavissa plasmasta johdettuun ihmisen C1-INH:iin.

Komplementin komponentti (proteiini) C4 on aktivoituneen C1s:n substraatti. HAE-potilailla C4:n tasot verenkierron tasolla ovat matalia. Samoin kuin plasmasta johdetun C1-INH:n kohdalla, alfakonestaatin C4:ään kohdistuvat farmakodynaamiset vaikutukset komplementin homeostaasin palauttamisessa näyttävät HAE -potilailla annosriippuvaisilta plasman C1-INH:n aktiivisuuden tason ollessa korkeampi kuin 0,7 yksikköä/ml, mikä on normaalitason alaraja. HAE-potilailla Ruconest-valmisteen annos 50 yksikköä/kg nostaa plasman C1-INH:n aktiivisuuden tason noin kahden tunnin ajaksi korkeammaksi kuin 0,7 yksikköä/ml (ks. kohta 5.2).

Ruconest-valmisteen tehokkuutta ja turvallisuutta akuuttien angioedeemakohtausten hoitomuotona aikuisilla ja nuorilla HAE-potilailla on arvioitu kahdessa kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, lumekontrolloidussa ja neljässä avoimessa kliinisessä tutkimuksessa. Kliinisissä tutkimuksissa käytetyt annokset vaihtelivat yhdestä 2 100 yksikön injektiopullosta (vastaa noin 18–40 yksikköä/kg) 50:een ja 100:aan yksikköön/kg. Ruconest-valmisteen teho akuutin angioedeemakohtauksen hoitomuotona osoitettiin oireiden lievittymisen alkamisen ajankohdan selkeänä aikaistumisena, oireiden vähimmäistason saavuttamiseen kuluneen ajan lyhentymisenä ja harvoin tapahtuneena hoidon epäonnistumisena. Alla olevassa taulukossa näkyvät kahden satunnaistetun, kontrolloidun tutkimuksen tulokset (ensisijaiset ja toissijaiset päätetapahtumat):

Tutkimus	Hoito	Aika (minuuteissa), kunnes oireiden lievittyminen alkoi mediaani (95 % CI)	Aika (minuuteissa) oireiden vähimmäistason saavuttamiseen mediaani (95 % CI)
----------	-------	--	--

C1 1205 RCT	100 yksikköä/kg n = 13	68 (62, 132) p = 0,001	245 (125, 270) p = 0,04
	50 yksikköä/kg n = 12	122 (72, 136) p < 0,001	247 (243, 484)
	Suolaliuos n = 13	258 (240, 495)	1101 (970, 1494)
C1 1304 RCT	100 yksikköä/kg n = 16	62 (40, 75) p = 0,003	480 (243, 723) p = 0,005
	Suolaliuos n = 16	508 (70, 720)	1440 (720, 2885)

Avoimien tutkimusten tulokset vastasivat yllä olevia tuloksia, ja ne tukevat Ruconest-valmisteeseen toistuvaa käyttöä myöhempien angioedeemakohtausten hoidossa.

Satunnaistetuissa, kontrolloiduissa tutkimuksissa 39/41 (95 %) Ruconest-valmisteella hoidetuista potilaista alkoi saada lievitystä oireisiin neljän tunnin sisällä. Avoimessa tutkimuksessa 146/151 (97 %) yksi 50 yksikön/kg annos aikaansai oireiden lievittymisen alkamisen neljän tunnin kuluessa. 50 yksikön/kg lisäannos annettiin 17/168 (10 %) kohtauksista.

### Pediatriset potilaat

#### *Lapset*

Avoimessa tutkimuksessa, johon osallistui 20 HAE-lapsipotilasta (ikäjakauma 5–14 vuotta), 64/67 (96 %) kohtauksista, joita hoidettiin 50 yksikön/kg kerta-annoksella, alkoi lievittyä neljän tunnin sisällä. 50 yksikön/kg lisäannos annettiin 3/73 (4 %) tapauksessa.

#### *Nuoret*

Kymmenen nuoren (ikäjakauma 13–17 vuotta) HAE -potilaan 27 akuuttia angioedeemakohtausta hoidettiin 50 yksikön/kg annoksella ja seitsemän nuoren (ikäjakauma 16–17 vuotta) HAE-potilaan 24 kohtausta 2 100 yksikön annoksella.

Valmisteeseen turvallisuus- ja tehokkuustulokset lapsilla ja nuorilla vastasivat aikuisilla saatuja tuloksia.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Jakautuminen

Virallisia tutkimuksia jakautumisesta ei ole suoritettu. Alfakonestaatin jakautumistilavuus oli noin 3 l, mikä on verrattavissa plasman tilavuuteen.

### Biotransformaatio ja eliminaatio

Eläintutkimuksista saatujen tietojen perusteella alfakonestaatti poistuu verenkierrosta maksan kautta reseptoriavusteisen endosytoosin kautta, jota seuraa täydellinen hydrolyysi/hajoaminen.

Kun Ruconest-valmistetta (50 yksikköä/kg) annettiin oireettomille HAE -potilaille, heidän  $C_{max}$ -arvonsa oli 1,36 yksikköä/ml. Alfakonestaatin eliminaation puoliintumisaika oli noin kaksi tuntia.

### Erittyminen

Eritymistä ei ole, sillä alfakonestaatti poistuu verenkierrosta maksan kautta reseptorivälitteisen endosytoosin kautta, jota seuraa täydellinen hydrolyysi/hajoaminen maksassa.

### Pediatriset potilaat

#### *Lapset*

Saatuun alfakonestaattia annoksena 50 yksikköä/kg, yhteensä 18/20 lapsen funktionaaliset C1-INH-pitoisuudet olivat > 70 % normaalista (normaalialueen alarajasta) 5 minuutin ja/tai 2–4 tunnin kuluttua annostelusta. Laskennallinen keskimääräinen funktionaalisen C1-INH:n  $C_{max}$  oli ensimmäisen kohtauksen kohdalla 123 % normaalista (vaihteluväli 62–168 %) ja  $AUC_{0-3}$  oli 171 % normaalista (vaihteluväli 95–244 %).

Populaatiofarmakokineettinen malli osoittaa, että annoksella 50 yksikköä painokiloa kohti saavutettavat funktionaaliset C1-INH-pitoisuudet ovat > 70 % normaalista 96,0 %:lla 2 – ≤ 13-vuotiaista lapsista ja 90,5 %:lla 2 – < 5-vuotiaista lapsista.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliiniset tutkimukset eivät osoita turvallisuuteen liittyviä huolenaiheita alfakonestaatin käytössä ihmisillä. Tämä perustuu turvallisuusfarmakologian, kerta-annoksen toksisuuden, kahden viikon subkroonisen toksisuuden ja paikallisen siedettävyyden tutkimuksiin eri eläinlajeilla, mm. rotilla, koirilla, kaneilla ja makakeilla. Genotoksisia tai karsinogeenisiä vaikutuksia ei odoteta esiintyvän.

Alkiotutkimuksia suoritettiin rotilla ja kaneilla: päivittäisiä yksittäisannoksia liuosta tai 625 yksikköä/kg/annos alfakonestaattia annettiin laskimoon paritelleille rotille ja kaneille. Rottatutkimuksessa ei esiintynyt epämuodostuneita alkioita sen enempää alfakonestaatti-ryhmässä kuin kontrolliryhmässäkään. Kaneilla tehdyssä alkiotoksisuustutkimuksessa havaittiin yleistymistä alkion sydämen verisuonien vioissa (1,12 % hoitoryhmästä verrattuna 0,03 % historiallisista kontrolleista) eläimillä, joille annettiin alfakonestaattia.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

#### Injektiokuiva-ainepullo:

Sakkaroosi  
Natriumsitraatti(E331)  
Sitruunahappo

#### Liuotinpullo:

Injektionesteisiin käytettävä vesi

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

### 6.3 Kesto aika

4 vuotta.

#### Käyttövalmis liuos

Valmiin liuoksen on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 48 tuntia 5–25 °C:ssa. Mikrobiologisista syistä käyttövalmis liuos tulisi käyttää välittömästi. Jos käyttövalmista liuosta ei käytetä välittömästi, säilytysaika ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä saa ylittää 24 tuntia lämpötilassa 2–8 °C, mikäli liuosta ei ole saatettu käyttövalmiiksi kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

### 6.4 Säilytys

#### Injektiokuiva-ainepullo:

Säilytä alle 25°C.  
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

#### Liuotinpullo:

Säilytä alle 25°C.



Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Injektiokuiva-ainepullo: 2 100 yksikköä alfakonestaattia kuiva-aineena injektiopullossa (tyyppi 1, lasinen), jossa on tulppa (silikonoitua klooributyylimuovia) ja irrotettava sinetti (alumiinia ja värjättyä muovia).

Liutinpullo: 20 ml injektioneesteisiin käytettävää vettä injektiopullossa (tyyppi 1, lasinen), jossa on tulppa (silikonoitua klooributyylimuovia) ja irrotettava sinetti (alumiinia ja värjättyä muovia).

Annostelupakkaus:

- 1 injektiokuiva-ainepullo
- 1 liutinpullo
- 2 injektiopullon sovitinta
- 1 ruisku
- 1 infuusiosetti, johon sisältyy 35 cm:n letku ja 25 G:n neula
- 2 alkoholipyyhettä
- 1 steriili kuitukangastaitos
- 1 itsekiinnittyvä laastari

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Esivalmistelut ja käsittely

Kukin Ruconest-injektiopullo on tarkoitettu pelkästään kertakäyttöä varten.

Ruconest on tarkoitettu annettavaksi laskimoon, kun valmiste on saatettu käyttövalmiiksi lisäämällä injektioneesteisiin käytettävää vettä. Liuosten valmistamisessa, yhdistämisessä ja sekoittamisessa tulee käyttää aseptista tekniikkaa.

### Käyttövalmiiksi saattaminen

1. Kukin pullo Ruconestia (2100 yksikköä) saatetaan käyttövalmiiksi 14 ml:lla liuotinta.
2. Desinfioi injektiokuiva-aine- ja liutinpullojen kumitulpat ja aseta pullon sovitin kuhunkin liuotin- ja injektiokuiva-ainepulloon, kunnes se napsahtaa kiinni pullon kaulaan.
3. Kiinnitä ruisku liutinpullon sovittimeen. Kierrä myötäpäivään, kunnes ruisku lukittuu paikalleen. Vedä ruiskuun 14 ml liuotinta. Irrota ruisku sovitimesta kiertämällä vastapäivään. Hävitä sovitinella varustettu liutinpullo.
4. Kiinnitä liuotinta sisältävä ruisku injektiokuiva-ainepullon sovittimeen. Kierrä myötäpäivään, kunnes ruisku lukittuu paikalleen. Liuotin on lisättävä hitaasti ja varovasti injektiokuiva-ainepulloon. Sekoita kevyesti, jotta liuos vaahtoutuu mahdollisimman vähän. Jätä ruisku kiinni sovittimeen. Toista vaiheet 3 ja 4, jos on tarpeen valmistaa toinen liuos (tähän tarvitaan toinen settipakkaus).
5. Käyttövalmiiksi saatettu liuos sisältää 150 yksikköä/ml alfakonestaattia, ja liuos on kirkas ja väritön. Kunkin injektiopullon käyttövalmiiksi saatettu liuos tulee tarkistaa hiukkasten ja värivirheiden varalta. Liuosta, jossa on hiukkasia tai värjäytymistä, ei saa käyttää. Lievä vaahton muodostuminen on hyväksyttävää. Lääkevalmiste tulee käyttää heti (ks. kohta 6.3).

### Lääkevalmisteen antaminen

1. Vedä tarvittava määrä käyttövalmiiksi saatettua liuosta ruiskuun. Älä ylitä 14 ml:aa ruiskua kohden. Irrota ruisku(t) kiertämällä vastapäivään. Hävitä sovitinella varustettu injektiopullo.
2. Kiinnitä infuusiosetti ruiskuun ja kierrä myötäpäivään, kunnes se lukittuu paikalleen. Pidä ruiskun kärkeä ylöspäin ja paina kevyesti mäntää, jolloin infuusiosetti täyttyy liuksella.
3. Desinfioi injektio kohta alkoholipyyhkeellä. Poista infuusiosetin neulan suojus ja työnnä neula varovasti laskimoon.
4. Varmista, että kiristyside on vapautettu. Injektoi liuos varovasti laskimoon. Injektion keston tulee olla noin 5 minuuttia.

5. Jos esivalmisteltuja ruiskuja on kaksi: taita letku takaisinvirtauksen estämiseksi, irrota tyhjä ruisku infuusiosetistä (kiertämällä vastapäivään) ja vaihda sen tilalle heti toinen ruisku. Injektoi tämän jälkeen varovasti toisen ruiskun sisältämä liuos.

#### Hävittäminen

Hävitä käytetty infuusiosetti ja neula, käyttämättä jäänyt liuos, ruisku ja tyhjä injektiopullo toimittamalla ne asianmukaisesti jätesäiliöihin. Turvallisen hävittämisen laiminlyönti voi aiheuttaa vahinkoa sivullisille. Älä käytä välineitä uudelleen.

#### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

#### **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/10/641/002

#### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28. lokakuuta 2010  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 18. syyskuuta 2015

#### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

## **LIITE II**

- A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

**A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajien nimet ja osoitteet

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

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

Sanofi-Chimie  
Route d'Avignon  
Aramon 30390  
Ranska

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

**B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT**

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

**C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

**D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

• **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa

johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Ennen valmisteen tuloa markkinoille kussakin jäsenvaltiossa myyntiluvan haltijan tulee sopia koulutusmateriaalin sisällöstä ja esitystavasta toimivaltaisen kansallisen viranomaisen kanssa.

Myyntiluvan haltijan tulee varmistaa, että valmisteen tullessa markkinoille kaikille terveydenhuollon ammattilaisille, joiden odotetaan määrävän Ruconestia, toimitetaan aiheeseen liittyvä tietopaketti.

Tietopaketissa on oltava seuraavaa:

- Ruconestin valmisteyhteenveto ja pakkausseloste.
- Koulutusmateriaali terveydenhuollon ammattilaisia varten.
- Koulutusmateriaali muille kuin terveydenhuollon ammattilaisille
- Päiväkirja annettavaksi potilaille ennen Ruconestin aloittamista
- Potilaskortteja annettavaksi potilaille ennen Ruconestin aloittamista.

Terveydenhuollon ammattilaiselle annettavan koulutusmateriaalin täytyy sisältää seuraavat keskeiset asiat:

- Ruconest-hoito on aloitettava periytyvän angioedeeman diagnosointiin ja hoitoon perehtyneenlääkärin ohjauksessa ja valvonnassa..
- Ruconest-hoitoa annettaessa potilaita on tarkkailtava yliherkkyyden kliinisten löydösten ja oireiden varalta. Anafylaktisen reaktion tai shokin varalta ensiapulääkitys on oltava saatavilla annosteltavaksi välittömästi.
- Ruconest on johdettu siirtogeenisten kaniin maidosta ja sisältää jäämiä kanin proteiineista (isäntäeläimestä saatuja epäpuhtauksia, Host Related Impurities eli HRI).
- Ruconest on vasta-aiheinen kaikkien potilaidenosalta, joilla tiedetään tai epäillään olevan kaniiallergia.
- Potilailla, joilla on kliinisesti osoitettu lehmänmaitoallergia, voi olla vasta-aineita, jotka reagoivat ristiin Ruconestin sisältämien kanin maidon epäpuhtauksien kanssa.
- Potilaille tiedotetaan yliherkkyysreaktioiden varhaisoireista, joita ovat esimerkiksi nokkosihottuma, laajalle leviävä urtikaria, rinnanahdistus, vinkuva hengitys, alhainen verenpaine ja anafylaksia, sekä siitä, että heidän on ilmoitettava välittömästi lääkärilleen, jos näitä oireita ilmenee.
- Tyypin III immunokompleksivälitteisen yliherkkyysreaktion mahdollinen riski isäntäeläimestä saatuja epäpuhtauksia vastaan muodostuvien vasta-aineiden takia. Neuvoja immunogeenisuuden laboratoriotestausohjelmaa varten kyseisten vasta-aineiden havaitsemiseksi epäillyn immunokompleksivälitteisen sairauden selvittämiseksi sekä neuvoja menettelystä verinäytteiden ottamiseksi ja toimittamiseksi lääkeyrityksen keskuslaboratorioon. Tämä testaus on tehtävä veloitusetta.
- Anti-C1-INH-vasta-aineiden muodostumisen riski ja siten mahdollinen neutraloivien vasta-aineiden muodostumisen riski. Lääkeyrityksen neuvoja immunogeenisuuden laboratoriotestausohjelmasta näitä vasta-aineita varten epäiltyjen neutraloivien vasta-aineiden esiintymisen selvittämiseksi sekä tiedottaminen noudatettavasta menettelystä verinäytteiden ottamiseksi ja toimittamiseksi lääkeyrityksen keskuslaboratorioon. Tämä testaus on tehtävä veloitusetta.

- Tiedot tämän lääkevalmisteen antamisesta potilaan kotona tai käytöstä potilaan itse annostelevana ovat rajallisia.
- Hoitavan lääkärin tulee tehdä päätös kotona tapahtuvasta hoidosta yksittäisen potilaan osalta.
- Ruconestin käyttö on hyväksytty ainoastaan periytyvän angioedeeman akuuttien kohtausten hoitoon.
- Hoitavan lääkärin vastuulla on huolehtia siitä, että potilas tai hänen huoltajansa saa ohjeita ja opastusta lääkkeen antoon kliinisen hoitoyksikön ulkopuolella.
- Annettavassa opastuksessa tulee käydä läpi seuraavat asiat
  - Säilytystä koskevat varotoimet
  - Annoksen laskeminen ja käyttöaihe (ts. vain periytyvän angioedeeman akuutit kohtaukset)
  - Yhden Ruconest-annoksen esivalmistelu (50 yksikköä/kg, enintään 4 200 yksikköä) saattamalla käyttövalmiiksi yksi tai kaksi injektiopulloa
  - Menetelmä, jota käytetään kunkin injektiokuiva-ainepullon käyttövalmiiksi saattamisessa
  - Laskimonsisäisen injektion tekniikka
  - Toisen Ruconest-annoksen käyttöä koskeva opastus
  - Ohjeet hakea heti lääkinnällistä apua, jos laskimokanylointi epäonnistuu, jos valmisteen teho on heikko, jos ilmenee haittavaikutus, mukaan lukien yliherkkyys, tai jos potilas on annostellut itse Ruconestia periytyvän angioedeeman akuuttiin, kurkunpään liittyvään kohtaukseen.
  - Ohjeet mahdollisten haittavaikutusten, mukaan lukien akuutti yliherkkyysreaktio, hoitoon
  - Tieto päiväkirjan pitämismääräyksiä: päiväkirjaan dokumentoidaan kaikki potilaan kotona annettu hoito, ja päiväkirja on otettava mukaan jokaiselle tutkimuskäynnille. Tallennettaviin tietoihin kuuluvat:
    - hoidon päivämäärä ja aika
    - eränumero ja annos
    - hoitovaste
    - mahdolliset haittatapahtumat.
- On lääkärin vastuulla varmistaa, että muut kuin terveydenhuollon ammattilaiset ovat hankkineet kaikki tarvittavat taidot, ja että Ruconest-valmistetta voidaan antaa turvallisesti ja tehokkaasti terveydenhuoltoyksikön ulkopuolella.
- Valmisteen markkinoille tulon jälkeisen rekisterin olemassaolo ja se, että terveydenhuollon ammattilaisia kannustetaan lisäämään potilaita tähän rekisteriin.

Muulle kuin terveydenhuollon ammattilaiselle annettavan koulutusmateriaalin täytyy sisältää seuraavat keskeiset asiat:

- Tiedot tämän lääkevalmisteen antamisesta potilaan kotona tai käytöstä potilaan itse annostelevana ovat rajallisia.
- Joidenkin potilaiden osalta lääkäri saattaa päättää, että muu kuin terveydenhuollon ammattilainen voi antaa Ruconest-hoitoa tai potilas voi annostella sitä itse kliinisen hoitoyksikön ulkopuolella.
- Ruconestin käyttö on hyväksytty ainoastaan periytyvän angioedeeman akuuttien kohtausten hoitoon.
- Muiden kuin terveydenhuollon ammattilaisten pitää hankkia kaikki tarvittavat taidot, ennen kuin Ruconest-valmistetta voidaan antaa turvallisesti ja tehokkaasti terveydenhuoltoyksikön ulkopuolella.

- Lääkärin tulee antaa opastusta seuraavista asioista:
  - Säilytystä koskevat varotoimet
  - Annoksen laskeminen ja käyttöaihe (ts. vain periytyvän angioedeeman akuutit kohtaukset)
  - Yhden Ruconest-annoksen esivalmistelu (50 yksikköä/kg, enintään 4 200 yksikköä) saattamalla käyttövalmiiksi yksi tai kaksi injektiopulloa
  - Menetelmä, jota käytetään kunkin injektiokuiva-ainepullon käyttövalmiiksi saattamisessa
  - Laskimonsisäisen injektion tekniikka
  - Yhden Ruconest-annoksen antomenetelmä ja -nopeus
  - Toisen Ruconest-annoksen käyttöä koskeva opastus
  - Ohjeet hakea heti lääkinnällistä apua, jos laskimokanylointi epäonnistuu, jos valmisteen teho on heikko, jos ilmenee haittavaikutus, mukaan lukien yliherkkyys, tai jos potilas on annostellut itse Ruconestia periytyvän angioedeeman akuuttiin, kurkunpään liittyvään kohtaukseen.
  - Tieto päiväkirjan pitämismenettelystä: päiväkirjaan dokumentoidaan kaikki potilaan kotona annettu hoito, ja päiväkirja on otettava mukaan jokaiselle tutkimuskäynnille. Tallennettaviin tietoihin kuuluvat:
    - hoidon päivämäärä ja aika
    - eränumero ja annos
    - hoitovaste
    - mahdolliset haittatapahtumat.

Potilaspäiväkirjan täytyy sisältää seuraavat keskeiset asiat:

- hoidon päivämäärä ja aika
- eränumero ja annos
- hoitovaste
- mahdolliset haittatapahtumat.

Potilaskortista täytyy ilmetä seuraavat keskeiset asiat:

- Potilas saa Ruconest-hoitoa periytyvän angioedeeman akuuttiin kohtaukseen.
- Ruconest on johdettu siirtogeenisen kanin maidosta ja sisältää kanin proteiinien jäämiä.
- Kliinisten oireiden ja yliherkkyysoireiden seuraamisen tärkeys sekä välitön hakeutuminen lääkärin hoitoon, jos kyseisiä oireita kehittyy Ruconest-hoidon aikana tai jälkeen.
- Ohje potilaalle pitää kortti mukana ja esittää se aina terveydenhuollon ammattilaisille, jotka hoitavat angioedeeman akuuttia kohtausta.

### **LIITE III**

## **MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**



## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ANNOSTELUPAKKAUKSEN INJEKTIOPULLON PAHVIRASIA**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Ruconest 2100 Yksikköä Injektiokuiva-aine, liuosta varten  
Alfakonestaatti

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi injektiopullo sisältää 2100 U alfakonestaattia, joka vastaa käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen 2100 U/14 ml liuosta eli 150 U/ml pitoisuutta.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Apuaineet:  
Sakkaroosi,  
Natriumsitraatti (E331),  
Sitruunahappo.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Injektiokuiva-aine, liuosta varten.  
1 injektiopullo.

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Tarkoitettu laskimonsisäiseen käyttöön.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 25°C.

Pidä injektiopullo alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/10/641/001

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Ruconest

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

## **ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

### **ANNOSTELUPAKKAUKSEN PAHVIRASIA**

#### **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Ruconest 2100 Yksikköä Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten  
Alfakonestaatti

#### **2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi injektiokuiva-ainepullo sisältää 2100 U alfakonestaattia, joka vastaa käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen 2100 U/14 ml liuosta eli 150 U/ml pitoisuutta.

#### **3. LUETTELO APUAINEISTA**

Apuaineet:  
Sakkaroosi,  
Natriumsitraatti (E331),  
Sitruunahappo.

#### **4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

**Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.**

Yksi annostelupakkaus sisältää seuraavat:

1 injektiokuiva-ainepullo  
1 liuotinpullo  
2 injektiopullon sovitinta  
1 ruisku  
1 infuusiosetti, johon sisältyy neula  
2 alkoholipyyhettä  
1 steriili kuitukangastaitos  
1 itsekiinnittyvä laastari

#### **5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Tarkoitettu laskimonsisäiseen käyttöön.  
Kertakäyttöinen.

#### **6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 25°C.

Pidä injektiokuiva-ainepullo pahvisessa ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/10/641/002

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Ruconest

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ANNOSTELUPAKKAUKSEN INJEKTIOPULLON PAHVIRASIA**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Ruconest 2100 Yksikköä Injektiokuiva-aine, liuosta varten  
Alfakonestaatti

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi injektiopullo sisältää 2100 U alfakonestaattia, joka vastaa käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen 2100 U/14 ml liuosta eli 150 U/ml pitoisuutta.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Apuaineet:  
Sakkaroosi,  
Natriumsitraatti (E331),  
Sitruunahappo.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Injektiokuiva-aine, liuosta varten.  
1 injektiopullo.

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Tarkoitettu laskimonsisäiseen käyttöön.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 25°C.

Pidä injektiopullo alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/10/641/002

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Ruconest

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**



**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT TIEDOT**  
**INJEKTIOKUIVA-AINEPULLO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Ruconest 2100 Yksikköä Injektiokuiva-aine, liuosta varten  
alfakonestaatti  
Tarkoitettu iv-käyttöön.

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

2100 U alfakonestaattia.

Kun lääkevalmiste on saatettu käyttövalmiiksi sekoittamalla 14 ml:aan injektionesteisiin käytettävää vettä, liuos sisältää 150 U alfakonestaattia ml:aa kohden.

**6. MUUTA**

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT TIEDOT**  
**LIUOTINPULLO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Liuotin Ruconest-valmistetta varten  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

20 ml

**6. MUUTA**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## **Pakkausseloste: Tietoa potilaalle**

### **Ruconest 2100 yksikköä injektiokuiva-aine, liuosta varten alfakonestaatti**

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Ruconest on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Ruconest-valmistetta
3. Miten Ruconest-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Ruconest-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Ruconest on ja mihin sitä käytetään**

Ruconest-valmisteen vaikuttava aine on alfakonestaatti. Alfakonestaatti on rekombinanttimuoto (ei verivalmiste) ihmisen C1-inhibiittorista (recombinant human C1 inhibitor, rhC1-INH).

Ruconest-valmiste on tarkoitettu aikuisille, nuorille ja lapsille (vähintään 2 vuoden ikäisille), joilla on harvinainen perinnöllinen verisairaus nimeltään perinnöllinen angioedeema (Hereditary Angioedema, HAE). Tautia sairastavien potilaiden veressä on liian vähän C1-inhibiittoriproteiinia. Tämä voi johtaa toistuviin kohtauksiin, joihin liittyy turpoamista, vatsakipua, hengitysvaikeuksia ja muita oireita.

Ruconest-valmisteen antaminen vähentää C1-inhibiittorin puutetta ja johtaa akuutin angioedeemakohtauksen oireiden lievittymiseen.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Ruconest-valmistetta**

**Älä käytä Ruconest-valmistetta**

- jos olet tai luulet olevasi allerginen kaneille.
- jos olet allerginen alfakonestaatille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

**Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin käytät Ruconest-valmistetta.

Jos saat allergisia oireita, kuten esimerkiksi nokkosihottumaa, ihottumaa, kutinaa, huimausta, vinkuvaa hengitystä, hengitysvaikeuksia tai jos kieleesi turpoaa Ruconest-hoidon jälkeen, hakeudu ensiapuun allergisen reaktion hoitamiseksi välittömästi.

Ennen kuin aloitat Ruconest-hoidon, on tärkeää, että kerrot lääkärille, jos sinulla on tai on ollut veren hyytymisongelmia (tromboottisia tapahtumia). Sinua seurataan tarkasti, jos niitä on ollut.

Yliherkkyysoireiden mahdollisuutta ei voida sulkea pois, ja niiden oireet saattavat olla samanlaisia kuin angioedeemakohtausten oireet.

### **Lapset ja nuoret**

Älä anna tätä lääkevalmistetta alle 2 vuoden ikäisille lapsille. Ruconest-valmistetta ei ole tutkittu alle 5 vuoden ikäisillä lapsilla. Lääkäri päättää, onko lapsesi hoitaminen Ruconest-valmisteella asianmukaista. Lastasi on seurattava tavallista huolellisemmin allergisten reaktioiden varalta lääkkeen antamisen aikana ja sen jälkeen.

### **Muut lääkevalmisteet ja Ruconest**

Kerro lääkärille, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Jos saat kudoksen plasminogeenin aktivaattoria akuuttihoitona verihyytymien takia, sinua ei pidä hoitaa samanaikaisesti Ruconest-valmisteella.

### **Raskaus ja imetys**

Ruconest-valmisteen käyttöä raskauden tai imettämisen aikana ei suositella. Jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Älä aja tai käytä koneita, jos sinua huimaa tai saat päänsärkyä Ruconest-valmisteen käytön jälkeen.

### **Ruconest sisältää natriumia (19,5 mg injektiopulloa kohti)**

Tämä on huomioitava potilailla, joilla on natriumin saantia kontrolloiva ruokavalio.

## **3. Miten Ruconest-valmistetta käytetään**

Ruconest-hoidon aloittaa angioedeeman diagnoosiin ja hoitoon perehtynyt lääkäri.

Lääkäri tai hoitaja antaa Ruconest-valmistetta suoraan laskimoosi noin viiden minuutin ajan. Lääkeannos, joka on yhdestä kahteen injektiopulloon, lasketaan painosi mukaan.

Useimmiten yksi annos riittää. Lääkäri saattaa päättää antaa sinulle lisäannoksen, jos oireesi eivät parane 120 minuutin kuluessa (aikuiset ja nuoret) tai 60 minuutin kuluessa (lapset). Kahta annosta enempää ei tule antaa 24 tunnin sisällä.

Käyttöohjeet on kerrottu selkeästi lääkärin tietolehtisessä, ja ne ovat ohessa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jos oireesi pahenevat ja/tai saat ihottumaa, kihelmöintiä, hengitysvaikeuksia tai kasvosi tai kielesi turpoaa, hae lääkinnällistä apua **heti**. **Nämä oireet voivat tarkoittaa sitä, että olet allerginen Ruconest-valmisteelle.**

Ruconest-hoidon aikana voi esiintyä joitakin sivuvaikutuksia:

Yleinen (voi esiintyä korkeintaan yhdellä henkilöllä kymmenestä):

- Pahoinvointi

Melko harvinainen (voi esiintyä korkeintaan yhdellä henkilöllä sadasta):

- Vatskipu, ripuli
- Suun kihelmöinti, pistely tai tunnottomuus
- Päänsärky, heitehuimaus
- Ihon tai raajojen tuntoaistin heikentyminen

- Kurkun ärsytys
- Nokkosihottuma
- Korvien tai korvanympärysten turvotus
- Allerginen sokki

Tuntematon: esiintymistiheyttä ei tunneta.

- Yliherkkyysoireet

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Ruconest-valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen.

Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 25°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Ennen kuin Ruconest voidaan antaa, terveydenhuollon ammattilaisen täytyy liuottaa se veteen injektiota varten.

Tuote tulisi käyttää heti käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen.

Älä käytä tätä lääkevalmistettä, jos liuos on samea tai siinä on hiukkasia.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä Ruconest sisältää**

Vaikuttava aine on alfa-konestaatti. Kukin injektiopullo sisältää 2100 yksikköä (U) alfa-konestaattia, joka vastaa käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen 2100 yksikköä per 14 ml liuosta eli 150 yksikön/ml pitoisuutta.

Muut aineet ovat sakkaroosi, natriumsitraatti (E331) ja sitruunahappo.

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko**

Yksi lasinen injektiopullo sisältää injektiokuiva-ainetta, liuosta varten, jonka väri vaihtelee valkoisesta taitettuun valkoiseen. Kun jauhe on liuotettu injektioneiteisiin käytettävään veteen, liuos on kirkas ja väritön.

Ruconest toimitetaan pahvipakkauksessa, joka sisältää yhden injektiopullon.

## **Myyntiluvan haltija ja valmistaja**

Myyntiluvanhaltija:  
Pharming Group N.V.  
Darwinweg 24  
2333 CR Leiden  
Alankomaat

Valmistaja:

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

## Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

Tämä pakkausseloste on saatavissa kaikilla EU-kielillä Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla.

---

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

## ANNOSTUS JA ANTOTAPA

### Annostus

*Paino alle 84 kg*

- Yksi laskimonsisäinen injektio, 50 yksikköä painokiloa kohden.

*Paino 84 kg tai enemmän*

- Yksi laskimonsisäinen injektio, 4200 yksikköä (kaksi pulloa).

Useimmissa tapauksissa yksi Ruconest-annos riittää akuutin angioedeemakohtauksen hoitamiseen. Jos potilaan kliininen vaste ei ole riittävä, voidaan antaa lisäannos (50 yksikköä painokiloa kohden 4200 yksikköön asti).

24 tunnin sisällä ei tule antaa enempää kuin kaksi annosta.

### Annoksen laskeminen

Selvitä potilaan paino.

*Paino alle 84 kg*

- Käytä alla olevaa kaavaa, kun lasket tarvittavaa annosta potilaalle, jonka paino on alle 84 kg.

$$\text{Annettava annos (ml)} = \frac{\text{Paino (kg)} \times 50 \text{ (U/kg)}}{150 \text{ (U/ml)}} = \frac{\text{paino (kg)}}{3}$$

*Paino 84 kg tai enemmän*

- 84 kg tai enemmän painaville potilaille annettava annos on 28 ml, joka vastaa 4200 yksikköä (kahta injektio-pulloa).

Valmistele kukin injektio-pullo 14 ml:aan injektionesteisiin käytettävää vettä (ks. jäljempänä kohta Käyttövalmiiksi saattaminen).

Käyttövalmiiksi saatettu liuos kussakin pullossa sisältää 2100 yksikköä alfakonestaattia, ja sen pitoisuus on 150 yksikköä/ml.

Tarvittava määrä käyttövalmiiksi tehtyä liuosta tulee antaa hitaana laskimonsisäisenä injektiona noin viiden minuutin aikana.

## HÄVITTÄMISEEN LIITTYVÄT VAROTOIMET SEKÄ MUU KÄSITTELY

Kukin Ruconest-injektio-pullo on tarkoitettu pelkästään kertakäyttöön.

Liuosten valmistamisessa, yhdistämisessä ja sekoittamisessa tulisi käyttää aseptista tekniikkaa.

#### Käyttövalmiiksi saattaminen

Kukin Ruconest-pullo (2100 yksikköä) tulisi valmistaa käyttövalmiiksi 14 ml:lla injektioneiteisiin käytettävää vettä. Vesi lisätään hitaasti, varovaisesti sekoittaen, jotta liuos vaahtoutuu mahdollisimman vähän. Kunkin injektiopullon käyttövalmiiksi saatettu liuos sisältää 2100 yksikköä alfa-konestaattia, sen pitoisuus on 150 yksikköä/ml, ja liuos on kirkasta ja väritöntä.

Kunkin injektiopullon käyttövalmiiksi saatettu liuos tulee tarkistaa hiukkasten ja värivirheiden varalta. Liuosta, jossa on hiukkasia tai värjäytymistä, ei tulisi käyttää. Tuote tulisi käyttää heti käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.



## Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

### Ruconest 2100 yksikköä injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten alfakonestaatti

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

#### **Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Ruconest on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Ruconest-valmistetta
3. Miten Ruconest-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Ruconest-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Ruconest on ja mihin sitä käytetään**

Ruconest-valmisteen vaikuttava aine on alfakonestaatti. Alfakonestaatti on rekombinanttimuoto (ei verivalmiste) ihmisen C1-inhibiittorista (recombinant human C1 inhibitor, rhC1-INH).

Ruconest-valmiste on tarkoitettu aikuisille, nuorille ja lapsille (vähintään 2 vuoden ikäisille), joilla on harvinainen perinnöllinen verisairaus nimeltään perinnöllinen angioedeema (Hereditary Angioedema, HAE). Tautia sairastavien potilaiden veressä on liian vähän C1-inhibiittoriproteiinia. Tämä voi johtaa toistuviin kohtauksiin, joihin liittyy turpoamista, vatsakipua, hengitysvaikeuksia ja muita oireita.

Ruconest-valmisteen antaminen vähentää C1-inhibiittorin puutetta ja johtaa akuutin angioedeemakohtauksen oireiden lievittymiseen.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Ruconest-valmistetta**

##### **Älä käytä Ruconest-valmistetta**

- jos olet tai luulet olevasi allerginen kaneille.
- jos olet allerginen alfakonestaatille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

##### **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin käytät Ruconest-valmistetta.

Jos saat allergisia oireita, kuten esimerkiksi nokkosihottumaa, ihottumaa, kutinaa, huimausta, vinkuvaa hengitystä, hengitysvaikeuksia tai jos kieleesi turpoaa Ruconest-hoidon jälkeen, hakeudu ensiapuun allergisen reaktion hoitamiseksi välittömästi.

Ennen kuin aloitat Ruconest-hoidon, on tärkeää, että kerrot lääkärille, jos sinulla on tai on ollut veren hyytymisongelmia (tromboottisia tapahtumia). Sinua seurataan tarkasti, jos niitä on ollut.

Yliherkkyysoireiden mahdollisuutta ei voida sulkea pois, ja niiden oireet saattavat olla samanlaisia kuin angioedeemakohtausten oireet.

### **Lapset ja nuoret**

Älä anna tätä lääkevalmistetta alle 2 vuoden ikäisille lapsille. Ruconest-valmistetta ei ole tutkittu alle 5 vuoden ikäisillä lapsilla. Lääkäri päättää, onko lapsesi hoitaminen Ruconest-valmisteella asianmukaista. Lastasi on seurattava tavallista huolellisemmin allergisten reaktioiden varalta lääkkeen antamisen aikana ja sen jälkeen..

### **Muut lääkevalmisteet ja Ruconest**

Kerro lääkärille, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Jos saat kudoksen plasminogeenin aktivaattoria akuuttihoitona verihyytymien takia, sinua ei pidä hoitaa samanaikaisesti Ruconest-valmisteella.

### **Raskaus ja imetys**

Ruconest-valmisteen käyttöä raskauden tai imettämisen aikana ei suositella. Jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Älä aja tai käytä koneita, jos sinua huimaa tai saat päänsärkyä Ruconest-valmisteen käytön jälkeen.

### **Ruconest sisältää natriumia (19,5 mg injektiopulloa kohti)**

Tämä on huomioitava potilailla, joilla on natriumin saantia kontrolloiva ruokavalio.

## **3. Miten Ruconest-valmistetta käytetään**

Ruconest-hoidon aloittaa angioedeeman diagnoosiin ja hoitoon perehtynyt lääkäri.

Terveydenhuollon ammattilaisen on annettava Ruconest-valmiste, kunnes sinä tai huoltajasi olette saaneet riittävän opastuksen ja kykenette huolehtimaan Ruconest-valmisteen annostelusta. Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai hoitaja on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai hoitajalta, jos olet epävarma.

Ruconest annetaan laskimoon, ja valmisteen anto kestää noin 5 minuuttia. Lääkeannos lasketaan painosi mukaan.

Useimmiten yksi annos riittää. Lisäannos voidaan antaa, jos oireesi eivät parane 120 minuutin kuluessa (aikuiset ja nuoret) tai 60 minuutin kuluessa (lapset). Kahta annosta (jotka on laskettu vaiheen 7 mukaisesti) enempää ei tule antaa 24 tunnin sisällä.

Sinä itse tai huoltajasi voitte annostella Ruconest-valmistetta vasta saatuanne riittävät ohjeet ja opastuksen lääkäriltä tai hoitajalta.

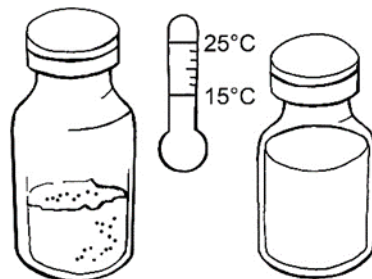
### **Käyttöohjeet**

Älä sekoita tai annostele Ruconest-valmistetta muiden lääkevalmisteiden tai liuosten kanssa. Seuraavassa selitetään, miten Ruconest-liuos on valmistettava ja annosteltava.

#### **Ennen kuin aloitat**

- Varmista, että settipakkauksesta ei puutu mitään ja että se sisältää kaikki tämän selosteen kohdassa 6 mainitut osat.
- Settipakkauksen lisäksi tarvitaan seuraavat:
  - kiristysside
  - laastari neulan kiinnityksen varmistamiseen.
- Tarkista injektiopullot ja muut osat
  - Kaikissa injektiopulloissa on oltava sinetöity muovikansi ja alumiinisuljin, eikä niissä saa olla näkyviä vaurioita, esim. halkeamia lasissa.

- Tarkista viimeinen käyttöpäivämäärä. Älä käytä mitään setin osia ulkopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.  
Settipakkauksen eri osien viimeiset käyttöpäivämäärät voivat poiketa toisistaan.  
Ulkopakkaukseen merkitty viimeinen käyttöpäivämäärä viittaa setin osaan, jonka säilyvyysaika on lyhyin.
- Anna injektiokuiva-aine- ja liuotinpullojen (tarvittava määrä kerrottu vaiheessa 1) lämmetä huoneenlämpöiseksi.



### Liuksen valmistaminen

#### Vaihe 1: Puhtaus ja muut vaatimukset

- Pese kätesi huolellisesti.
- Aseta tarvittavat injektiokuiva-ainepullot ja liuotinpullot tasaiselle ja puhtaalle alustalle.
  - paino 42 kg tai alle: 1 injektiokuiva-ainepullo ja 1 liuotinpullo
  - paino yli 42 kg: 2 injektiokuiva-ainepulloa ja 2 liuotinpulloa
- Aseta injektiopullojen sovittimet työskentelyalustalle. Älä poista sovitinta pakkauksesta.
  - 2 sovitinta, jos tarvitaan 1 injektiokuiva-ainepullo ja 1 liuotinpullo
  - 4 sovitinta, jos tarvitaan 2 injektiokuiva-ainepulloa ja 2 liuotinpulloa
- Aseta ruisku(t) työskentelyalustalle. Älä poista ruiskua pakkauksesta.
  - 1 ruisku, jos tarvitaan 1 injektiokuiva-ainepullo ja 1 liuotinpullo
  - 2 ruiskua, jos tarvitaan 2 injektiokuiva-ainepulloa ja 2 liuotinpulloa

#### Vaihe 2: Injektiopullon tulppien desinfiointi

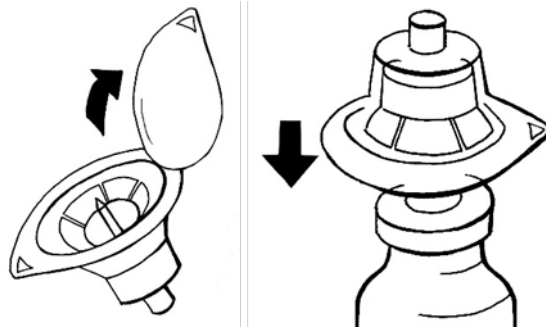
- Poista muovinen sinetti injektiokuiva-aine- ja liuotinpulloista.
- Desinfioi kaikkien pullojen tulpat alkoholipyyhkeellä. Odota vähintään 30 sekuntia, että tulpat kuivahtavat.



- Älä koske desinfioinnin jälkeen tulppiin käsilläsi tai millään muulla.

#### Vaihe 3: Sovittimien asentaminen injektiopulloihin

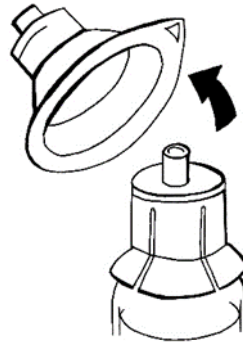
- Ota pakkauksessa oleva sovitin toiseen käteesi ja poista kansi. Älä poista sovitinta muovipakkauksestaan.
- Aseta sovitin injektiokuiva-ainepullon päälle ja lävistä tulppa, jolloin sovitin napsahtaa kiinni pullon kaulaan.



- Älä poista sovittimen pakkausta, ennen kuin olet kiinnittänyt ruiskun vaiheissa 4 ja 5 kuvatulla tavalla.
- Toista yllä olevat vaiheet asentaessasi sovittimen liuotinpulloon. Kaikki pakkauksessa mukana olevat sovittimet ovat samanlaisia.
- Jos tarvitaan toinen injektiokuiva-ainepullo ja liuotinpullo, toista yllä olevat vaiheet.

#### **Vaihe 4:** Liuottimen vetäminen ruiskuun

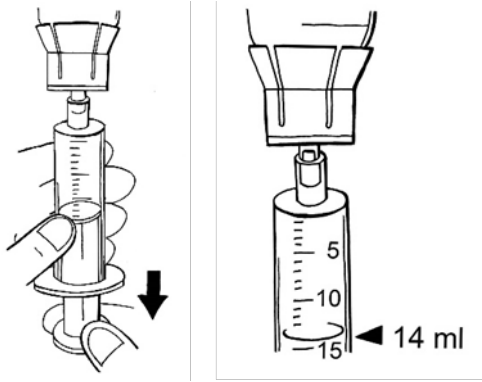
- Poista steriili ruisku pakkauksesta.
- Poista liuotinpullon sovittimen pakkaus.



- Pidä sovitinta toisessa kädessäsi. Kiinnitä toisella kädellä ruisku sovittimeen ja varmista kiinnitys kiertämällä ruiskua myötäpäivään, kunnes se lukittuu.



- Käännä koko liuotinpullosta, sovittimesta ja ruiskusta koostuva yhdistelmä ylösalaisin. Pidä se pystyasennossa ja vedä hitaasti 14 ml liuotinta ruiskuun. Jos näkyvissä on ilmakuplia, pyri poistamaan ne napauttamalla ruiskua varovasti ja lisäämällä hieman painetta työntämällä mäntä ruiskuun. Jatka tämän jälkeen ruiskun täyttämistä, kunnes siinä on 14 ml liuotinta.



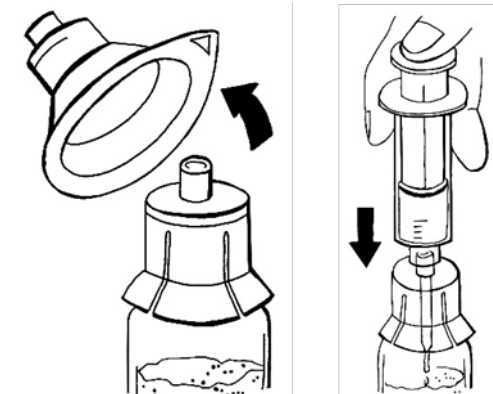
- Irrota ruisku sovittimesta kiertämällä sitä vastapäivään.



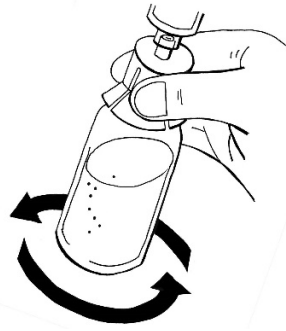
- Jätä loppu liuos injektiopulloon ja hävitä pullo.
- Aseta ruisku työskentelyalustalle ja varmista, ettei kärki koske mihinkään.

#### Vaihe 5: Liuottimen lisääminen injektiokuiva-aineeseen ja kuiva-aineen liukeneminen

- Poista injektiokuiva-ainepullon sovittimen pakkaus.
- Ota liuottimella täytetty ruisku, jonka valmistelit vaiheessa 4.
- Pidä sovitinta toisessa kädessäsi ja kiinnitä ruisku. Varmista kiinnitys kiertämällä ruiskua myötäpäivään, kunnes se lukittuu.
- Työnnä liuotin hitaasti yhdellä liikkeellä injektiokuiva-ainepulloon, jotta vaahtoa muodostuu mahdollisimman vähän.



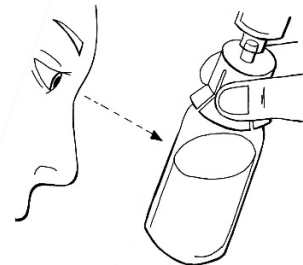
- Anna ruiskun olla edelleen kiinnitettynä sovittimeen ja kääntele pulloa varovasti pyörittellen noin puolen minuutin ajan. Älä ravista. Pyörittelyn jälkeen jätä pullo alustalle usean minuutin ajaksi, kunnes liuos on kirkasta. Jos liukenematonta injektiokuiva-ainetta on jäljellä, toista toimenpide.



- Toista vaiheet 4 ja 5, jos on tarpeen valmistaa toinen liuos.

**Vaihe 6:** Tarkista valmistetut liuokset

- Tarkista, että pullo(i)ssa oleva injektiokuiva-aine on liuennut täysin ja että ruiskun mäntä on työnnetty alas.
- Kun injektiokuiva-aine on liuennut, liuoksen tulee olla kirkas ja väritön.
- Älä käytä valmistamaasi liuosta, jos se on sameaa, sisältää hiukkasia tai sen väri on muuttunut. Ilmoita tästä terveydenhuollon ammattilaiselle. Lievä vaahdon muodostuminen on hyväksyttävää.



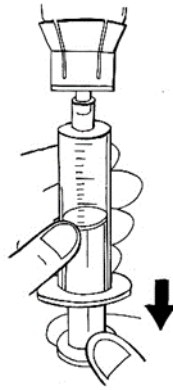
**Vaihe 7:** Valmistetun liuoksen vetäminen ruiskuun

- Laske injektoitavan valmistetun liuoksen millilitramäärä

Potilaan paino	Injektoitavan valmistetun liuoksen millilitramäärä
alle 84 kg	Potilaan paino kiloina jaettuna kolmella
84 kg tai enemmän	28 ml

- Vedä valmistamaasi liuosta ruiskuun pitämällä ruisku pystyasennossa. Jos olet valmistanut:
  - yhden injektiopullollisen liuosta, vedä ruiskuun laskelmasi määrä
  - kaksi injektiopullollista ja painosi on alle 84 kg, vedä ruiskuun vastaavalla tavalla:
    - a) 14 ml ensimmäisestä injektiopullosta
    - b) toisesta injektiopullosta laskemasi määrän ja 14 ml:n (ensimmäisestä pullosta) erotus
  - kaksi injektiopullollista ja painosi on 84 kg tai enemmän, vedä kumpaankin ruiskuun 14 ml kummastakin injektiopullosta

Jos näkyvissä on ilmakuplia, pyri poistamaan ne napauttamalla ruiskua varovasti ja lisäämällä hieman painetta työntämällä mäntä ruiskuun. Jatka tämän jälkeen ruiskun täyttämistä, kunnes siinä on tarvittu annos.



- Älä ylitä 14 ml:aa ruiskua kohden.
- Irrota ruisku(t) kiertämällä sitä/niitä vastapäivään ja hävitä sovittimella varustettu injektiopullo.
- Aseta ruisku työskentelyalustalle ja varmista, ettei kärki koske mihinkään.

#### **Vaihe 8:** Tarkista valmistellut ruiskut

- Tarkista uudelleen, että vaiheessa 7 valmistelemissasi ruiskuissa on oikea määrä liuosta.

#### Lääkevalmisteen antaminen laskimoon

On erittäin tärkeää, että valmistettu liuos annetaan suoraan laskimoon eikä valtimeen tai ympäröivään kudokseen.

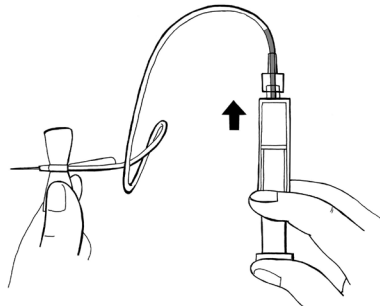
Injektoi Ruconest-liuos heti valmistamisen jälkeen mieluiten istuvassa asennossa.

#### **Vaihe 9:** Tarvittavat välineet

- Tarkista, että kaikki tarvittavat välineet ovat työskentelyalustalla:
  - 1 tai 2 ruiskua, joissa on valmistettu liuos
  - 1 infuusiosetti, johon sisältyy 25 G:n neula
  - 1 alkoholipyyhe
  - 1 steriili kuitukangastaitos
  - 1 itsekiinnittyvä laastari
  - 1 kiristysside
  - 1 laastari neulan kiinnityksen varmistamiseen.

#### **Vaihe 10:** Infuusiosetin valmistelu

- Poista infuusiosetin kierrekorkki (setin neulaton pää).
- Pidä toisella kädellä kiinni infuusiosetin tästä päästä, kiinnitä ruisku ja varmista kiinnitys kiertämällä ruiskua myötäpäivään, kunnes se lukittuu.
- Pidä ruiskua kärki ylöspäin. Paina varovasti ruiskun mäntää, jolloin ruisku täyttyy valmistamallasi liuoksella.



- Tarkista, että ruiskuun, infuusioletkuun tai neulaan ei ole jäänyt ilmaa.

#### **Vaihe 11:** Injektiokohdan valmistelu

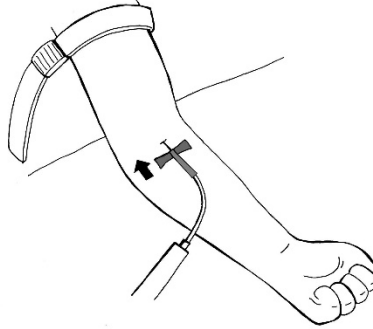
- Aseta kiristysside injektiokohdan yläpuolelle – mieluiten olkavarren keskiosaan. Kiristä side, jotta laskimo puristuu. Purista käsi nyrkkiin, jotta suonet tulevat paremmin näkyviin.

- Tunnustele toisella kädellä löytääksesi sopivan laskimon.
- Desinfioi injektiokohta huolellisesti alkoholipyyhkeellä. Anna ihon kuivahtaa.

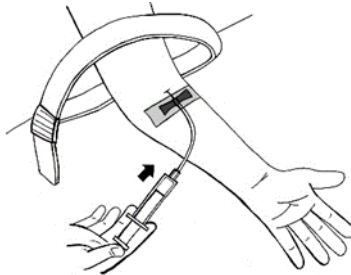


**Vaihe 12:** Valmistetun liuoksen antaminen

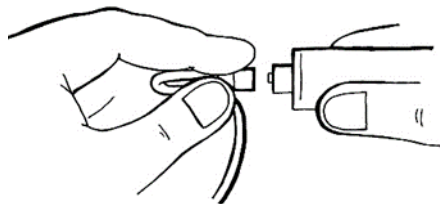
- Poista neulan suojus.
- Pistä infuusiosetin neula varovasti mahdollisimman loivassa kulmassa laskimoon.



- Varmista neulan kiinnitys kiinnittämällä noin 7 cm pitkä laastari neulan siipien päälle.
- Vedä ruiskun mäntää varovasti hieman taaksepäin, kunnes näet, että verta virtaa letkuun. Näin varmistat, että neula on laskimossa.
- Vapauta kiristyside.
- Jos letkussa ei ole verta, poista neula, toista kaikki kohdan 11 vaiheet alusta asti ja vie neula uudelleen laskimoon.
- Jos letkussa on verta, injektoi liuos laskimoon varovasti kuvan mukaisesti. Injektion keston tulee olla noin 5 minuuttia.



- Jos olet valmistellut kaksi ruiskua:
  - taita letku infuusiosetin liittimen läheltä estääksesi takaisinvirtauksen
  - kierrä tyhjä ruisku irti infuusiosetistä ja vaihda sen tilalle heti toinen ruisku



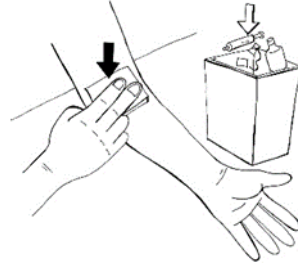
- suorista letku ja injektoi liuos. Toimi samalla tavalla kuin ensimmäisen ruiskun kanssa

**Vaihe 13:** Valmisteen antamisen jälkeen

- Irrota varovasti neulan kiinnityksen varmistava laastari ja poista neula suonesta.



- Heti neulan poistamisen jälkeen peitä injektiokohta steriilillä taitoksella ja **paina** sitä muutaman minuutin ajan tyrehtyttääksesi vuodon.



- Aseta itsekiinnittyvä laastari injektiokohtaan.
- Aseta keltainen suojus neulan päälle.
- Hävitä käytetty infuusiosetti ja neula, käyttämättä jäänyt liuos, ruisku ja tyhjä injektiopullo toimittamalla ne asianmukaisesti jätesäiliöihin. Turvallisen hävittämisen laiminlyönti voi aiheuttaa vahinkoa sivullisille. Älä käytä välineitä uudelleen.

#### **Vaihe 14:** Valmisteen antamisen dokumentointi

Kirjaa seuraavat tiedot (esimerkiksi päiväkirjaan):

- valmisteen antamispäivämäärä ja kellonaika
- injektiokuiva-ainepullon myyntipäällysmarkkinöissä oleva eränumero.

#### **Jos käytät enemmän Ruconest-valmistetta kuin sinun pitäisi**

Ota yhteyttä lääkäriin tai lähimpään sairaalaan.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin puoleen.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jos oireesi pahenevat ja/tai saat ihottumaa, kihelmöintiä, hengitysvaikeuksia tai kasvoasi tai kielesi turpoaa, hae lääkinnällistä apua **heti**. **Nämä oireet voivat tarkoittaa sitä, että olet allerginen Ruconest-valmisteelle.**

Ruconest-hoidon aikana voi esiintyä joitakin sivuvaikutuksia:

Yleinen (voi esiintyä korkeintaan yhdellä henkilöllä kymmenestä):

- Pahoinvointi

Melko harvinainen (voi esiintyä korkeintaan yhdellä henkilöllä sadasta):

- Vatsakipu, ripuli
- Suun kihelmöinti, pistely tai tunnottomuus
- Päänsärky, heitehuimaus
- Ihon tai raajojen tuntoaistin heikentyminen
- Kurkun ärsytys
- Nokkosihottuma
- Korvien tai korvanympäristen turvotus
- Allerginen sokki

Tuntematon: esiintymistiheyttä ei tunneta.

- Yliherkkyysoireet

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## 5. Ruconest-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 25°C.

Pidä injektiokuiva-ainepullo pahvipakkauksessa. Herkkä valolle.

Ennen kuin Ruconest voidaan antaa, injektiokuiva-aine täytyy liuottaa pakkaukseen sisältyvällä liuottimella (ks. kohta 3).

Tuote tulisi käyttää heti käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen.

Älä käytä tätä lääkevalmistettä, jos liuos on samea tai siinä on hiukkasia kuiva-aineen liuottamisen jälkeen. Lievä vaahdon muodostuminen on hyväksyttävää.

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä Ruconest sisältää

#### Injektiokuiva-ainepullo:

- Vaikuttava aine on alfakonestaatti. Kukin injektiokuiva-ainepullo sisältää 2100 yksikköä (U) alfakonestaattia, joka vastaa käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen 2100 yksikköä per 14 ml liuosta eli 150 yksikön/ml pitoisuutta.
- Muut injektiokuiva-aineen sisältämät aineet ovat sakkaroosi, natriumsitraatti (E331) ja sitruunahappo.

#### Liuotinpullo:

- Liuotinpullo sisältää injektioneiteisiin käytettävää vettä.

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Yksi lasinen injektiopullo sisältää injektiokuiva-ainetta, liuosta varten, jonka väri vaihtelee valkoisesta taitettuun valkoiseen, ja toinen lasinen injektiopullo sisältää läpinäkyvää, väritöntä liuotinta injektiokuiva-aineen liuottamista varten. Kun jauhe on liuotettu injektioneiteisiin käytettävään veteen, liuos on kirkas ja väritön.

Ruconest toimitetaan pahvisessa annostelupakkauksessa, joka sisältää seuraavat:

- 1 injektiokuiva-ainepullo, 2100 U
- 1 liuotinpullo, 20 ml
- 2 injektiopullon sovitinta
- 1 ruisku
- 1 infuusiosetti, johon sisältyy 35 cm:n letku ja 25 G:n neula
- 2 alkoholipyyhettä
- 1 steriili kuitukangastaitos
- 1 itsekiinnittyvä laastari

### Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvanhaltija:

Pharming Group N.V.

Darwinweg 24  
2333 CR Leiden  
Alankomaat

Valmistaja:  
Pharming Technologies B.V.  
Darwinweg 24  
2333 CR Leiden  
Alankomaat

## Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu>.

Tämä pakkausseloste on saatavissa kaikilla EU-kielillä Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla.

-----

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

## ANNOSTUS JA ANTOTAPA

### Annostus

*Paino alle 84 kg*

- Yksi laskimonsisäinen injektio, 50 yksikköä painokiloa kohden.

*Paino 84 kg tai enemmän*

- Yksi laskimonsisäinen injektio, 4200 yksikköä (kaksi pulloa).

Useimmissa tapauksissa yksi Ruconest-annos riittää akuutin angioedeemakohtauksen hoitamiseen. Jos potilaan kliininen vaste ei ole riittävä, voidaan antaa lisäannos (50 yksikköä painokiloa kohden 4200 yksikköön asti).

24 tunnin sisällä ei tule antaa enempää kuin kaksi annosta.

### Annoksen laskeminen

Selvitä potilaan paino.

*Paino alle 84 kg*

- Käytä alla olevaa kaavaa, kun lasket tarvittavaa annosta potilaalle, jonka paino on alle 84 kg.

$$\text{Annettava annos (ml)} = \frac{\text{Paino (kg)} \times 50 \text{ (U/kg)}}{150 \text{ (U/ml)}} = \frac{\text{paino (kg)}}{3}$$

*Paino 84 kg tai enemmän*

- 84 kg tai enemmän painaville potilaille annettava annos on 28 ml, joka vastaa 4200 yksikköä (kahta injektio-pulloa).

Valmistelette kukin injektio-pullo 14 ml:aan injektionesteisiin käytettävää vettä (ks. jäljempänä kohta Käyttövalmiiksi saattaminen).

Käyttövalmiiksi saatettu liuos kussakin pullossa sisältää 2100 yksikköä alfakonestaattia, ja sen pitoisuus on 150 yksikköä/ml.

Tarvittava määrä käyttövalmiiksi tehtyä liuosta tulee antaa hitaana laskimonsisäisenä injektiona noin viiden minuutin aikana.

## HÄVITTÄMISEEN LIITTYVÄT VAROTOIMET SEKÄ MUU KÄSITTELY

### Valmistelu ja käsittely

Kukin Ruconest-injektiopullo on tarkoitettu pelkästään kertakäyttöön.

Ruconest on tarkoitettu annettavaksi laskimoon, kun valmiste on saatettu käyttövalmiiksi lisäämällä injektioneesteisiin käytettävää vettä. Liuosten valmistamisessa, yhdistämisessä ja sekoittamisessa tulisi käyttää aseptista tekniikkaa.

### Käyttövalmiiksi saattaminen

1. Kukin Ruconest-pullo (2100 yksikköä) tulisi valmistaa käyttövalmiiksi 14 ml:lla injektioneesteisiin käytettävää vettä.
2. Desinfioi injektiokuiva-aine- ja liuotinpullojen kumitulpat ja aseta pullon sovitin kuhunkin liuotin- ja injektiokuiva-ainepulloon, kunnes se napsahtaa kiinni pullon kaulaan.
3. Kiinnitä ruisku liuotinpullon sovittimeen. Kierrä myötöpäivään, kunnes ruisku lukittuu paikalleen. Vedä ruiskuun 14 ml liuotinta. Irrota ruisku sovittimesta kiertämällä vastapäivään. Toista tämä vaihe, jos on tarpeen saattaa käyttövalmiiksi kaksi injektiokuiva-ainepulloa.
4. Kiinnitä liuotinta sisältävä ruisku injektiokuiva-ainepullon sovittimeen. Kierrä myötöpäivään, kunnes ruisku lukittuu paikalleen. Vesi lisätään hitaasti, varovaisesti sekoittaen, jotta liuos vaahdotuu mahdollisimman vähän. Jätä ruisku kiinni sovittimeen. Toista tämä vaihe, jos on tarpeen saattaa käyttövalmiiksi toinen liuos.
5. Kukin injektiopullon käyttövalmiiksi saatettu liuos sisältää 150 yksikköä/ml, ja liuos on kirkas ja väritön. Kukin injektiopullon käyttövalmiiksi saatettu liuos tulee tarkistaa hiukkasten ja värivirheiden varalta. Liuosta, jossa on hiukkasia tai värjäytymistä, ei tulisi käyttää. Lievä vaahdon muodostuminen on hyväksyttävää. Tuote tulisi käyttää heti käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen.

### Lääkevalmisteen antaminen

1. Vedä tarvittava määrä käyttövalmiiksi saatettua liuosta ruiskuun. Älä ylitä 14 ml:aa ruiskua kohden. Irrota ruisku(t) kiertämällä vastapäivään.
2. Kiinnitä infuusiosetti ruiskuun ja kierrä myötöpäivään, kunnes se lukittuu paikalleen. Pidä ruiskun kärkeä ylöspäin ja paina kevyesti mäntää, jolloin infuusiosetti täyttyy liuksella.
3. Desinfioi injektiokohta alkoholipyyhkeellä. Poista infuusiosetin neulan suojus ja työnnä neula varovasti suoneen.
4. Varmista, että kiristyside on vapautettu. Injektoi liuos varovasti suoneen. Injektoinnin keston tulee olla noin 5 minuuttia.
5. Jos esivalmisteltuja ruiskuja on kaksi: taita letku takaisinvirtauksen estämiseksi, irrota tyhjä ruisku infuusiosetistä (kiertämällä vastapäivään) ja vaihda sen tilalle heti toinen ruisku. Injektoi tämän jälkeen varovasti toisen ruiskun sisältämä liuos.

### Hävittäminen

Hävitä käytetty infuusiosetti ja neula, käyttämättä jäänyt liuos, ruisku ja tyhjä injektiopullo toimittamalla ne asianmukaisiin jätesäiliöihin. Turvallisen hävittämisen laiminlyönti voi aiheuttaa vahinkoa sivullisille. Älä käytä välineitä uudelleen.

**LIITE IV**

**TIETEELLISET PÄÄTELMÄT JA PERUSTEET MYYNTILULUPIEN EHTOJEN  
MUUTTAMISELLE**

## **Tieteelliset päätelmät**

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt alfonestaattia koskevista määräjain julkaistavista turvallisuusraporteista (PSUR), lääkevalmistekomitean (CHMP) päätelmät ovat seuraavat:

Kun otetaan huomioon spontaaneista raporteista saatavilla olevat tiedot, mukaan lukien joissakin tapauksissa läheinen ajallinen yhteys, ja kun otetaan huomioon todennäköinen vaikutusmekanismi, PRAC katsoo, että syy-yhteys alfonestaatin ja

yliherkkyyksireaktioiden

anafylaksian

tromboembolisten tapahtumien

välillä on ainakin kohtuullisen todennäköinen. PRAC:n johtopäätös oli, että alfonestaattia sisältävien valmisteiden valmistetietoja on muutettava vastaavasti.

Lääkevalmistekomitea on yhtä mieltä PRAC:n tekemistä päätelmistä.

## **Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet**

Alfonestaattia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella lääkevalmistekomitea katsoo, että alfonestaattia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittasapaino on muuttumaton edellyttäen, että valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

Lääkevalmistekomitea suosittelee myyntiluvan/myyntilupien ehtojen muuttamista.