1 PIELIKUMS

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ruconest 2100 vienības pulvera injekciju šķīduma pagatavošanai.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens flakons satur 2100 vienības alfa konestata (conestat alfa), kas atbilst 2100 vienībām uz 14 ml pēc šķīduma pagatavošanas vai koncentrācijai 150 vienības/ml.

Alfa konestats ir rekombinants cilvēka C1 esterāzes inhibitora (rhC1-INH) analogs, kas iegūts ar rekombinantās DNS tehnoloģiju no transgēnu trušu piena.

1 alfa konestata vienības aktivitāte tiek definēta kā līdzvērtīga C1 esterāzes inhibitora 1 ml normālas plazmas aktivitātei.

Palīgviela ar zināmu iedarbību:
Katrs flakons satur aptuveni 19,5 mg nātrija.
Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai.
Balts līdz pelēkbalts pulveris.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Ruconest ir indicēts akūtu angioedēmas lēkmju ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, pusaudžiem un bērniem (no 2 gadu vecuma) ar iedzimtu angioedēmu (HAE- hereditary angioedema), ko izraisa C1 esterāzes inhibitora nepietiekamība.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar Ruconest jāuzsāk ārsta, kuram ir pieredze iedzimtas angioedēmas diagnosticēšanā un ārstēšanā, kontrolē un uzraudzībā.

Devas pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem no 2 gadu vecuma
Ar ķermeņa masu līdz 84 kg
- Vienas intravenozas injekcijas deva 50 V/kg ķermeņa masas.

Ar ķermeņa masu no 84 kg
- Vienas intravenozas injekcijas deva 4200 V (2 flakoni).

Vairumā gadījumu akūtas angioedēmas lēkmes ārstēšanai pietiek ar vienu Ruconest devu. Nepietiekamas klīniskās atbildes reakcijas gadījumā pēc ārsta ieskatiem var ievadīt papildu devu (50 V/kg ķermeņa masas līdz 4200 V) (skatīt 5.1. apakšpunktu).

- Pieaugušajiem un pusaudžiem papildu devu drīkst ievadīt, ja pacientam pēc 120 minūtēm nav atbilstošas atbildes reakcijas.
- Bērniem papildu devu drīkst ievadīt, ja pacientam pēc 60 minūtēm nav atbilstošas atbildes reakcijas.

24 stundu laikā nedrīkst ievadīt vairāk par divām devām.

Devas aprēķināšana
Noteikt pacienta ķermeņa masu.

Ar ķermeņa masu līdz 84 kg
- Pacientiem ar ķermeņa masu līdz 84 kg ievadāmo zāļu daudzumu aprēķina, izmantojot šeit norādīto formulu:

$$\text{Ievadāmais daudzums (ml)} = \frac{\text{ķermeņa masa (kg) reiz 50 (V/kg)}}{\text{150 (V/ml)}} = \frac{\text{ķermeņa masa (kg)}}{3}$$

Ar ķermeņa masu no 84 kg
- Pacientiem ar ķermeņa masu no 84 kg ievadāmais daudzums ir 28 ml, kas atbilst 4200 V (2 flakoni).

Pediatriskā populācija
Pediatriskiem pacientiem (no 2 gadu vecuma) Ruconest drīkst lietot tādā pašā devā kā pieaugušajiem (50 V/kg ķermeņa masas).
Ruconest drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 2 gadiem, nav pierādīta. Klīniskie dati nav pieejami.

Gados vecāki pacienti (≥65 gadus veci
Dati par pacientiem, kas vecāki par 65 gadiem, ir ierobežoti.
Nav pamatojuma, kāpēc pacientu, kas vecāki par 65 gadiem, reakcijai uz Ruconest būtu jābūt atšķirīgai.

Nieru darbības traucējumi
Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem deva nav jāmaina, jo alfa konestats netiek izvadīts caur nierēm.

Aknu darbības traucējumi
Nav klīniskas pieredzes, lietojot Ruconest pacientiem ar aknu darbības traucējumiem. Aknu darbības traucējumi var pagarināt alfa konestata eliminācijas pusperiodu plazmā, taču nav domājams, ka tam ir klīniska nozīme. Nevar sniegt nekādus ieteikumus par devas izmaiņām.

Lietošanas veids
Intravenozai lietošanai.
Ruconest ievadīšana ir jāveic veselības aprūpes speciālistam.
Ieteikumus par Ruconest sagatavošanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.
Nepieciešamo pagatavotā šķīduma daudzumu ievada lēnas, aptuveni 5 minūtes ilgas intravenozas injekcijas veidā.

4.3. Kontrindikācijas

- Zināma vai paredzama alerģija pret trušiem (skatīt 4.4. apakšpunktu)
- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība
Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Alfa konestats tiek iegūts no transgēnu trušu mātīšu piena, un tajā ir trušu proteīna atliekas. Pirms ārstēšanas ar Ruconest uzsākšanas pacienti jāaptaujā, vai iepriekš nav bijis kontakts ar trušiem, kā arī

simptomi un pazīmes, kas liecina par alerģisku reakciju.

Nevar izslēgt paaugstinātas jutības reakcijas, un to simptomi var līdzināties angioedēmas lēkmēm. Zāļu ievadīšanas laikā un pēc tam visi pacienti ir rūpīgi jāuzrauga un jānovēro, lai atklātu jebkādus paaugstinātas jutības simptomus. Pacienti ir jāinformē par sākotnējām paaugstinātas jutības pazīmēm, piemēram, niezi, ģeneralizētu nātreni, spiediena sajūtu krūtīs, sēkšanu, hipotensiju un anafilaksi. Ja pēc zāļu ievadīšanas parādās šie simptomi, pacientiem ir jāinformē ārstējošais ārsts. Anafilaktisko reakciju vai šoka gadījumā jāsniedz neatliekamā medicīniskā palīdzība.

Kaut gan tiek uzskatīts, ka krusteniskā reaktivitāte starp govs pienu un trušu pienu maz ticama, šādas krusteniskās reakcijas iespējamību pacientiem, kam ir pierādīta klīniskā alerģija uz govs pienu, nevar izslēgt un pēc Ruconest lietošanas pacients jāuzrauga uz paaugstinātas jutības pazīmēm un simptomiem.

Trombembolijas notikumi
Ir ziņots par nopietniem arteriāliem un venoziem trombembolijas (TE) notikumiem, lietojot ieteicamo no plazmas atvasinātu C1 esterāzes inhibitoru devu pacientiem ar zināmiem riska faktoriem (piemēram, pastāvīgiem katetriem, trombozi anamnēzē, esošu aterosklerozi, perorālo kontracepcijas līdzekļu vai noteiktu androgēnu lietošanu, slimīgu aptaukošanos, nekustīgumu). Pacienti ar zināmiem riska faktoriem ir rūpīgi jānovēro.

Nātrijs
Katrs Ruconest flakons satur 19,5 mg nātrija. Tas jāņem vērā pacientiem, kuri ievēro diētu ar kontrolētu nātrija saturu.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi nav veikti.

Zinātniskajā literatūrā ir norādes par mijiedarbību ar audu plazminogēna aktivatoru (tPA) un C1-INH saturošām zālēm. Ruconest nedrīkst ievadīt vienlaicīgi ar tPA.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība un barošana ar krūti
Nav Ruconest lietošanas pieredzes grūtniecēm un sievietēm, kas baro bērnu ar krūti.
Vienā pētījumā ar dzīvniekiem konstatēja toksiskumu reproduktīvajai funkcijai (skatīt 5.3. apakšpunktu). Ruconest nerekomendē lietot grūtniecības un barošanas ar krūti laikā, izņemot gadījumus, kad ārstējošais ārsts uzskata, ka ieguvums atsver iespējamo risku.

Fertilitāte
Nav datu par Ruconest ietekmi uz vīriešu vai sieviešu fertilitāti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pamatojoties uz zināmo farmakoloģiju un Ruconest nevēlamo blakusparādību profilu, nav paredzama ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Neskatoties uz to, ka ir ziņots par galvassāpēm, vertigo un reiboni pēc Ruconest lietošanas, to varētu izraisīt arī *HAE* lēkme. Pacientiem ir jāiesaka nevadīt transportlīdzekļus un neapkalpot mehānismus, ja viņi sajūt galvassāpes, vertigo vai reiboni.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums
Klīniskajos pētījumos ar Ruconest tika novērots tikai viens paaugstinātas jutības reakcijas gadījums. Visbiežāk novērotā blakusparādība pēc Ruconest lietošanas ir slikta dūša.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā
Turpmāk tabulā norādītas nevēlamās blakusparādības, informācija par kurām iegūta klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas uzraudzības laikā pēc akūtu *HAE* lēkmju ārstēšanas ar Ruconest. Klīniskajos pētījumos nevēlamo blakusparādību biežums bija līdzīgs visām grupām neatkarīgi no devas un nepaaugstinājās pēc atkārtotas ievadīšanas.

Šeit norādīto nevēlamo blakusparādību biežums ir noteikts, izmantojot šādu iedalījumu:
Ļoti bieži (≥1/10),
Bieži (≥1/100 līdz <1/10),
Retāk (≥1/1000 līdz <1/100),
Reti (≥1/10 000 līdz <1/1000),
Ļoti reti (<1/10 000),
Nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Orgānu sistēmu klasifikācija	**Nevēlamā blakusparādība**	**Biežums**
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes	Retāk
	Vertigo	Retāk
	Hipoestēzija	Retāk
	Reibonis	Retāk
Ausu un labirinta bojājumi	Auss pietūkums	Retāk
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Rīkles kairinājums	Retāk
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša	Bieži
	Caureja	Retāk
	Nepatīkama sajūta vēderā	Retāk
	Mutes dobuma parestēzija	Retāk
Ādas un zemādas audu bojājumi	Nātrene	Retāk
Imūnās sistēmas traucējumi	Anafilakse*	Retāk
	Hipersensitivitātes reakcijas*	Nav zināms

* Papildinformāciju skatīt 4.4. apakšpunktā.

Pediatriskā populācija
Klīniskās izstrādes programmā 37 bērniem un pusaudžiem (vecumā no 5 līdz 17 gadiem) ar *HAE* ārstēja 124 akūtas angioedēmas lēkmes. Nevēlamo blakusparādību biežums, veids un smaguma pakāpe bērniem, pusaudžiem un pieaugušajiem bija līdzīga.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām
Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Nav pieejama klīniskā informācija par pārdozēšanu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citi hematoloģiski līdzekļi, zāles pārmantotās angioneirotiskās tūskas ārstēšanai, ATĶ kods: B06AC04.

Plazmas proteīns C1-INH ir galvenais kontakta un komplementa sistēmas aktivitātes regulators *in vivo*. *HAE* pacientiem ir heterozigotisks plazmas proteīna C1-INH trūkums. Tā rezultātā šie pacienti var ciest no nekontrolētas kontakta un komplementa sistēmas aktivizācijas, kas saistīta ar iekaisuma mediatoru veidošanos, kas klīniski izpaužas kā akūtas angioedēmas lēkmes.

Alfa konestats, rekombinants cilvēka komplementa sistēmas 1 (C1) esterāzes inhibitors (rhC1-INH), ir cilvēka C1-INH analogs, un to iegūst no tādu trušu piena, kam veikta gēnu kodēšana uz cilvēka C1-INH. *Conestat alfa* aminoskābju secība ir identiska endogēnam C1-INH.

C1-INH iedarbojas kā inhibitors uz vairākām kontakta un papildinošo sistēmu proteāzēm (mērķa proteāzes). Alfa konestata iedarbība uz šeit norādītajām mērķa proteāzēm tika novērtēta *in vitro*: aktivēts C1s, kalikreīns, faktors XIIa un faktors XIa. Tika konstatēts, ka inhibīcijas kinētika ir salīdzināma ar to, kas novērota ar C1-INH, kas iegūta no cilvēka plazmas.

Papildus komponents (proteīns) C4 ir substrāts aktivētam C1s. Pacientiem ar HAE ir zems C4 līmenis asinsritē. Attiecībā uz plazmā izdalījušos C1-INH farmakodinamiskā alfa konestata iedarbība uz C4 norāda uz papildus hemostāzes atjaunošanos atkarībā no devas HAE pacientiem ar plazmas C1-INH aktivitātes līmeni, kas pārsniedz 0,7 V/ml, kas ir zemākais normālās diapazona līmenis. *HAE* pacientiem Ruconest ar devu 50 V/kg paaugstina plazmas C1-INH aktivitātes līmeni augstāk par 0,7 V/ml uz aptuveni 2 stundām (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Ruconest kā akūtas angioedēmas lēkmju terapijas pieaugušajiem un pusaudžu vecuma pacientiem ar *HAE* efektivitāte un drošums ir izvērtēts divos randomizētos, placebo kontrolētos, dubultaklos pētījumos un četros atklātos klīniskajos pētījumos. Klīniskajos pētījumos vērtētās devas bija no viena 2100 V (kas atbilst 18-40 V/kg) flakona līdz 50 un 100 V/kg. Ruconest efektivitāte akūtu angioedēmas lēkmju terapijā tika pierādīta ar ievērojami īsāku laika periodu līdz simptomu atvieglošanas sākumam un laiku līdz simptomu samazināšanai līdz minimumam, kā arī ļoti nedaudzām terapeitiskām neveiksmēm. Šajā tabulā parādīti divu randomizētu kontrolēto pētījumu rezultāti (primārais un sekundārais atskaites punkts):

Pētījums	Terapija	Laiks (minūtes) līdz atvieglošanas mediānas sākumam (95% TI)	Laiks (minūtes) līdz minimālu simptomu mediānai (95% TI)
C1 1205 RCT	100 U/kg n =13	68 (62, 132) p = 0,001	245 (125, 270) p = 0,04
	50 U/kg n =12	122 (72, 136) p < 0,001	247 (243, 484)
	Fizioloģiskais šķīdums n = 13	258 (240, 495)	1101 (970, 1494)
C1 1304 RCT	100 U/kg n =16	62 (40, 75) p = 0,003	480 (243, 723) p = 0,005
	Fizioloģiskais šķīdums n = 16	508 (70, 720)	1440 (720, 2885)

Atklāto pētījumu rezultāti bija atbilstoši šeit atspoguļotajiem konstatējumiem un pamatoja Ruconest atkārtotu lietošanu sekojošu angioedēmas lēkmju ārstēšanai.

Randomizētos kontrolētajos pētījumos 39/41 (95%) no pacientiem, kurus ārstēja ar Ruconest, atvieglojums sākās 4 stundu laikā. Atklātajā pētījumā 146/151 (97%) lēkmju, ko ārstēja ar vienu 50 V/kg devu, gadījumā atvieglojums sākās 4 stundu laikā. Papildus 50 V/kg deva tika ievadīta 17/168 (10%) lēkmju gadījumā.

Pediatriskā populācija
Bērni
Atklātā pētījumā 20 bērniem ar *HAE* (vecumā no 5 līdz 14 gadiem) 64/67 (96%), lēkmes ārstējot ar vienreizēju 50 V/kg devu, simptomi sāka mazināties 4 stundu laikā. 3/73 (4%) lēkmēm lietoja 50 V/kg papildu devu.

Pusaudži
Desmit pusaudžu vecuma *HAE* pacienti (vecumā no 13 līdz 17 gadiem) tika ārstēti ar 50 V/kg 27 akūtu angioedēmas lēkmju gadījumā, un 7 (vecumā no 16 līdz 17 gadiem) tika ārstēti ar 2100 V 24 akūtu angioedēmas lēkmju gadījumā.

Bērniem un pusaudžiem efektivitātes un drošuma rezultāti bija līdzvērtīgi pieaugušo pacientu rezultātiem.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Izkliede
Formāli sadalījuma pētījumi nav veikti. Alfa konestata sadalījuma tilpums bija aptuveni 3 l, kas ir salīdzināms ar plazmas tilpumu.

Biotransformācija un eliminācija
Balstoties uz datiem par dzīvniekiem, alfa konestats izdalās no asinsrites ar aknu receptoru mediētu endocitozi, kam seko pilnīga hidrolīze/ sabrukšana.

Pēc Ruconest (50 V/kg) ievadīšanas asimptomātiskiem *HAE* pacientiem tika konstatēts C_{max} – 1,36 V/ml. Alfa konestata eliminācijas pusperiods ilga aptuveni 2 stundas.

Izvadīšana
Izvadīšana nenotiek, jo alfa konestats izdalās no asinsrites ar receptoru mediētu endocitozi, kam seko pilnīga hidrolīze/ sabrukšana aknās.

Pediatriskā populācija
Bērni
Pēc alfa konestata 50 V/kg devas ievadīšanas 18 bērniem no 20 funkcionālā C1-INH koncentrācija 5 minūtes un/vai 2 - 4 stundas pēc devas ievadīšanas bija > 70% no normas (normas diapazona apakšējās robežas). Aritmētiskā vidējā funkcionālā C1-INH C_{max} pirmajai lēkmei bija 123% no normas (diapazonā no 62% līdz 168%), un AUC_{0-3} bija 171% no normas (diapazonā no 95% līdz 244%).

Populācijas FK modelis liecina, ka ar devu 50 V/kg tiks sasniegta tāda funkcionālā C1-INH koncentrācija, kas ir > 70% no normas bērniem vecumā no 2 līdz ≤ 13 gadiem un 90,5% bērniem vecumā no 2 līdz 5 gadiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Preklīniskie dati nenorāda ne uz kādām bažām par alfa konestata lietošanas drošumu cilvēkiem, balstoties uz pētījumiem par farmakoloģisko drošumu, vienas devas toksicitātes, divu nedēļu subhroniskas toksicitātes un lokālās tolerances datiem dažādām dzīvnieku sugām, ieskaitot žurkas, suņus, trušus un *cynomolgus* pērtiķus. Nav sagaidāma potenciāla genotoksiska un kancerogēna iedarbība.

Embriofetālie pētījumi ar žurkām un trušiem; sapārotām žurkām un trušiem intravenozi ievadīja vienu dienas devu nesējvielas vai alfa konestata (625 V/kg/ievadīšanas reizē). Pētījumā ar žurkām netika konstatētas augļa patoloģijas ne alfa konestata, ne kontroles grupā. Embriotoksiskuma pētījumā ar trušiem, dzīvniekiem, kam ievadīja alfa konestatu, konstatēja augļa sirds asinsvadu bojājumu pieaugumu (1,12% terapijas grupā salīdzinājumā ar 0,03% vēsturiskajās pacientu kontrolēs grupās).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Saharoze
Nātrija citrāts (E331)
Citronskābe

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

4 gadi.

Pagatavots šķīdums
Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta 48 stundām temperatūrā no 5˚C līdz 25˚C. No mikrobioloģiskā viedokļa šīs zāles ir jāizlieto nekavējoties. Ja tās netiek izlietotas nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem lietošanas laikā pirms ievadīšanas ir atbildīgs lietotājs, un parasti šis laiks nepārsniedz 24 stundas temperatūrā no 2 līdz 8ºC, ja šķīduma pagatavošana ir notikusi kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu sagatavošanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

2100 vienības alfa konestata pulvera veidā 25 ml flakonā (1. klases stikls) ar aizbāzni (no silikonizētās hlorbutilgumijas) un noņemamu vāciņu (alumīnijs un krāsaina plastmasa).
Iepakojuma lielums: 1.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Katrs Ruconest flakons ir paredzēts vienreizējai lietošanai.
Šķīduma pagatavošanai, kombinēšanai un maisīšanai ir jāizmanto aseptiski paņēmieni.

Pagatavošana
Katrs Ruconest flakons (2100 V) ir jāizšķīdina 14 ml ūdenī injekcijām. Ūdeni injekcijām pievieno lēnām, lai izvairītos no spēcīgas iedarbības uz pulveri, un lēnām samaisa, lai samazinātu šķīduma putošanos. Pagatavotajā šķīdumā ir 150 V/ml alfa konestata, un šķīdums pēc izskata ir dzidrs un bezkrāsains.

Pagatavotais šķīdums katrā flakonā ir vizuāli jāpārbauda, lai konstatētu sīkās daļiņas un krāsas izmaiņas. Šķīdumu, kurā ir redzamas sīkās daļiņas vai kuram ir izmainīta krāsa, lietot nedrīkst. Zāles ir

jāizlieto nekavējoties (skatīt 6.3. apakšpunktu).

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/10/641/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2010. gada 28. oktobris.
Pārreģistrācijas datums: 2015. gada 18. septembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē: http://www.ema.europa.eu.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ruconest 2100 vienības pulvera un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Pulvera flakons
Viens flakons satur 2100 vienības alfa konestata (conestat alfa), kas atbilst 2100 vienībām uz 14 ml pēc šķīduma pagatavošanas vai koncentrācijai 150 vienības/ml.

Alfa konestats ir rekombinants cilvēka C1 esterāzes inhibitora (rhC1-INH) analogs, kas iegūts ar rekombinantās DNS tehnoloģiju no transgēnu trušu piena.

1 alfa konestata vienības aktivitāte tiek definēta kā līdzvērtīga C1 esterāzes inhibitora 1 ml normālas plazmas aktivitātei.

Palīgviela ar zināmu iedarbību:
Katrs pulvera flakons satur aptuveni 19,5 mg nātrija.
Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai.
Balts līdz pelēkbalts pulveris.
Šķīdinātājs ir dzidrs, bezkrāsains šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Ruconest ir indicēts akūtu angioedēmas lēkmju ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, pusaudžiem un bērniem (no 2 gadu vecuma) ar iedzimtu angioedēmu (HAE- hereditary angioedema), ko izraisa C1 esterāzes inhibitora nepietiekamība.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar Ruconest jāuzsāk ārsta, kuram ir pieredze iedzimtas angioedēmas diagnosticēšanā un ārstēšanā, kontrolē un uzraudzībā.

Devas pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem vecumā no 2 gadiem
Ar ķermeņa masu līdz 84 kg
- Vienas intravenozas injekcijas deva 50 V/kg ķermeņa masas.

Ar ķermeņa masu no 84 kg
- Vienas intravenozas injekcijas deva 4200 V (2 flakoni).

Vairumā gadījumu akūtas angioedēmas lēkmes ārstēšanai pietiek ar vienu Ruconest devu. Nepietiekamas klīniskās atbildes reakcijas gadījumā var ievadīt papildu devu (50 V/kg ķermeņa masas līdz 4200 V) (skatīt 5.1. apakšpunktu).

- Pieaugušajiem un pusaudžiem papildu devu drīkst ievadīt, ja pacientam pēc 120 minūtēm nav atbilstošas atbildes reakcijas.
- Bērniem papildu devu drīkst ievadīt, ja pacientam pēc 60 minūtēm nav atbilstošas atbildes

reakcijas.

24 stundu laikā nedrīkst ievadīt vairāk par divām devām.

Devas aprēķināšana
Noteikt pacienta ķermeņa masu.

Ar ķermeņa masu līdz 84 kg
- Pacientiem ar ķermeņa masu līdz 84 kg ievadāmo zāļu daudzumu aprēķina, izmantojot šeit norādīto formulu:

$$\text{Ievadāmais daudzums (ml)} = \frac{\text{ķermeņa masa (kg) reiz 50 (V/kg)}}{\text{150 (V/ml)}} = \frac{\text{ķermeņa masa (kg)}}{3}$$

Ar ķermeņa masu no 84 kg
- Pacientiem ar *ķermeņa masu* no 84 kg ievadāmais daudzums ir 28 ml, kas atbilst 4200 V (2 flakoni).

Pediatriskā populācija
Pediatriskiem pacientiem (no 2 gadu vecuma) Ruconest drīkst lietot tādā pašā devā kā pieaugušajiem (50 V/kg ķermeņa masas).
Ruconest drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 2 gadiem, nav pierādīta. Klīniskie dati nav pieejami.

Gados vecāki pacienti (≥65 gadus veci
Dati par pacientiem, kas vecāki par 65 gadiem, ir ierobežoti.
Nav pamatojuma, kāpēc pacientu, kas vecāki par 65 gadiem, reakcijai uz Ruconest būtu jābūt atšķirīgai.

Nieru darbības traucējumi
Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem deva nav jāmaina, jo alfa konestats netiek izvadīts caur nierēm.

Aknu darbības traucējumi
Nav klīniskas pieredzes, lietojot Ruconest pacientiem ar aknu darbības traucējumiem. Aknu darbības traucējumi var pagarināt alfa konestata eliminācijas pusperiodu plazmā, taču nav domājams, ka tam ir klīniska nozīme. Nevar sniegt nekādus ieteikumus par devas izmaiņām.

Lietošanas veids
Intravenozai lietošanai.
Ruconest ievadīšana ir jāveic veselības aprūpes speciālistam, līdz brīdim kad pacients (vai aprūpētājs) pēc atbilstošas apmācības pats prot ievadīt zāles un ar veselības aprūpes speciālista atļauju drīkst ievadīt zāles pats.
Ieteikumus par Ruconest sagatavošanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.
Nepieciešamo pagatavotā šķīduma daudzumu ievada lēnas, aptuveni 5 minūtes ilgas intravenozas injekcijas veidā.

4.3. Kontrindikācijas

- Zināma vai paredzama alerģija pret trušiem (skatīt 4.4. apakšpunktu)
- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība
Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas

numurs.

Alfa konestats tiek iegūts no transgēnu trušu mātīšu piena, un tajā ir trušu proteīna atliekas. Pirms ārstēšanas ar Ruconest uzsākšanas pacienti jāaptaujā, vai iepriekš nav bijis kontakts ar trušiem, kā arī simptomi un pazīmes, kas liecina par alerģisku reakciju.

Nevar izslēgt paaugstinātas jutības reakcijas, un to simptomi var līdzināties angioedēmas lēkmēm. Zāļu ievadīšanas laikā un pēc tam pacienti ir rūpīgi jāuzrauga un jānovēro, lai atklātu jebkādus paaugstinātas jutības simptomus. Pacienti ir jāinformē par sākotnējām paaugstinātas jutības pazīmēm, piemēram, niezi, ģeneralizētu nātreni, spiediena sajūtu krūtīs, sēkšanu, hipotensiju un anafilaksi. Ja pēc zāļu ievadīšanas parādās šie simptomi, pacientiem ir jāinformē ārstējošais ārsts. Anafilaktisko reakciju vai šoka gadījumā jāsniedz neatliekamā medicīniskā palīdzība.

Kaut gan tiek uzskatīts, ka krusteniskā reaktivitāte starp govs pienu un trušu pienu maz ticama, šādas krusteniskās reakcijas iespējamību pacientiem, kam ir pierādīta klīniskā alerģija uz govs pienu, nevar izslēgt un pēc Ruconest lietošanas pacients jāuzrauga uz paaugstinātas jutības pazīmēm un simptomiem.

Trombembolijas notikumi
Ir ziņots par nopietniem arteriāliem un venoziem trombembolijas (TE) notikumiem, lietojot ieteicamo no plazmas atvasinātu C1 esterāzes inhibitoru devu pacientiem ar zināmiem riska faktoriem (piemēram, pastāvīgiem katetriem, trombozi anamnēzē, esošu aterosklerozi, perorālo kontracepcijas līdzekļu vai noteiktu androgēnu lietošanu, slimīgu aptaukošanos, nekustīgumu). Pacienti ar zināmiem riska faktoriem ir rūpīgi jānovēro.

Nātrijs
Katrs Ruconest flakons satur 19,5 mg nātrija. Tas jāņem vērā pacientiem, kuri ievēro diētu ar kontrolētu nātrija saturu.

Ārstēšana mājās un pašārstēšana
Par šo zāļu lietošanu mājās vai pašievadīšanu dati ir ierobežoti. Ar ārstēšanu mājās saistītie iespējamie riski ir saistīti ar pašu ievadīšanu, kā arī nevēlamo blakusparādību, jo īpaši hipersensitivitātes, kontroli. Ārstējošajam ārstam jāpieņem lēmums par katra individuālā pacienta ārstēšanu mājās, kā arī viņam jānodrošina atbilstoša apmācība un regulāri jāpārskata lietošana.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi nav veikti.

Zinātniskajā literatūrā ir norādes par mijiedarbību ar audu plazminogēna aktivatoru (tPA) un C1-INH saturošām zālēm. Ruconest nedrīkst ievadīt vienlaicīgi ar tPA.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība un barošana ar krūti
Nav Ruconest lietošanas pieredzes grūtniecēm un sievietēm, kas baro bērnu ar krūti.
Vienā pētījumā ar dzīvniekiem konstatēja toksiskumu reproduktīvajai funkcijai (skatīt 5.3. apakšpunktu). Ruconest nerekomendē lietot grūtniecības un barošanas ar krūti laikā, izņemot gadījumus, kad ārstējošais ārsts uzskata, ka ieguvums atsver iespējamo risku.

Fertilitāte
Nav datu par Ruconest ietekmi uz vīriešu vai sieviešu fertilitāti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pamatojoties uz zināmo farmakoloģiju un Ruconest nevēlamo blakusparādību profilu, nav paredzama

ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Neņemot vērā to, ka ir ziņots par galvassāpēm, vertigo un reibonipēc Ruconest lietošanas, to varētu izraisīt arī *HAE* lēkme. Pacientiem ir jāiesaka nevadīt transportlīdzekļus un neapkalpot mehānismus, ja viņi sajūt galvassāpes, vertigo vai reiboni.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums
Klīniskajos pētījumos ar Ruconest tika novērots tikai viens paaugstinātas jutības reakcijas gadījums. Visbiežāk novērotā blakusparādība pēc Ruconest lietošanas ir slikta dūša.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā
Turpmāk tabulā norādītas nevēlamās blakusparādības, informācija par kurām iegūta klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas uzraudzības laikā pēc akūtu *HAE* lēkmju ārstēšanas ar Ruconest. Klīniskajos pētījumos nevēlamo blakusparādību biežums bija līdzīgs visām grupām neatkarīgi no devas un nepaaugstinājās pēc atkārtotas ievadīšanas.

Šeit norādīto nevēlamo blakusparādību biežums ir noteikts, izmantojot šādu iedalījumu:
Ļoti bieži (≥1/10),
Bieži (≥1/100 līdz <1/10),
Retāk (≥1/1000 līdz <1/100),
Reti (≥1/10 000 līdz <1/1000),
Ļoti reti (<1/10 000),
Nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Orgānu sistēmu klasifikācija	**Nevēlamā blakusparādība**	**Biežums**
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes	Retāk
	Vertigo	Retāk
	Hipoestēzija	Retāk
	Reibonis	Retāk
Ausu un labirinta bojājumi	Auss pietūkums	Retāk
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Rīkles kairinājums	Retāk
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša	Bieži
	Caureja	Retāk
	Nepatīkama sajūta vēderā	Retāk
	Mutes dobuma parestēzija	Retāk
Ādas un zemādas audu bojājumi	Nātrene	Retāk
Imūnās sistēmas traucējumi	Anafilakse*	Retāk
	Hipersensitivitātes reakcijas*	Nav zināms

* Papildinformāciju skatīt 4.4. apakšpunktā.

Pediatriskā populācija
Klīniskās izstrādes programmā 37 bērniem un pusaudžiem (vecumā no 5 līdz 17 gadiem) ar *HAE* ārstēja 124 akūtas angioedēmas lēkmes. Nevēlamo blakusparādību biežums, veids un smaguma pakāpe bērniem, pusaudžiem un pieaugušajiem bija līdzīga.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām
Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Nav pieejama klīniskā informācija par pārdozēšanu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citi hematoloģiski līdzekļi, zāles pārmantotās angioneirotiskās tūskas ārstēšanai, ATĶ kods: B06AC04.

Plazmas proteīns C1-INH ir galvenais kontakta un komplementa sistēmas aktivitātes regulators *in vivo*. *HAE* pacientiem ir heterozigotisks plazmas proteīna C1-INH trūkums. Tā rezultātā šie pacienti var ciest no nekontrolētas kontakta un komplementa sistēmas aktivizācijas, kas saistīta ar iekaisuma mediatoru veidošanos, kas klīniski izpaužas kā akūtas angioedēmas lēkmes.

Alfa konestats, rekombinants cilvēka komplementa sistēmas 1 (C1) esterāzes inhibitors (rhC1-INH), ir cilvēka C1-INH analogs, un to iegūst no tādu trušu piena, kam veikta gēnu kodēšana uz cilvēka C1-INH. *Conestat alfa* aminoskābju secība ir identiska endogēnam C1-INH.

C1-INH iedarbojas kā inhibitors uz vairākām kontakta un papildinošo sistēmu proteāzēm (mērķa proteāzes). Alfa konestata iedarbība uz šeit norādītajām mērķa proteāzēm tika novērtēta *in vitro*: aktivēts C1s, kalikreīns, faktors XIIa un faktors XIa. Tika konstatēts, ka inhibīcijas kinētika ir salīdzināma ar to, kas novērota ar C1-INH, kas iegūta no cilvēka plazmas.

Papildus komponents (proteīns) C4 ir substrāts aktivētam C1s. Pacientiem ar HAE ir zems C4 līmenis asinsritē. Attiecībā uz plazmā izdalījušos C1-INH farmakodinamiskā alfa konestata iedarbība uz C4 norāda uz papildus hemostāzes atjaunošanos atkarībā no devas HAE pacientiem ar plazmas C1-INH aktivitātes līmeni, kas pārsniedz 0,7 V/ml, kas ir zemākais normālās diapazona līmenis. *HAE* pacientiem Ruconest ar devu 50 V/kg paaugstina plazmas C1-INH aktivitātes līmeni augstāk par 0,7 V/ml uz aptuveni 2 stundām (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Ruconest kā akūtas angioedēmas lēkmju terapijas pieaugušajiem un pusaudžu vecuma pacientiem ar *HAE* efektivitāte un drošums ir izvērtēts divos randomizētos, placebo kontrolētos, dubultaklos pētījumos un četros atklātos klīniskajos pētījumos. Klīniskajos pētījumos vērtētās devas bija no viena 2100 V (kas atbilst 18-40 V/kg) flakona līdz 50 un 100 V/kg. Ruconest efektivitāte akūtu angioedēmas lēkmju terapijā tika pierādīta ar ievērojami īsāku laika periodu līdz simptomu atvieglošanas sākumam un laiku līdz simptomu samazināšanai līdz minimumam, kā arī ļoti nedaudzām terapeitiskām neveiksmēm. Šajā tabulā parādīti divu randomizēto kontrolēto pētījumu rezultāti (primārais un sekundārais atskaites punkts):

Pētījums	Terapija	Laiks (minūtes) līdz atvieglošanas mediānas sākumam (95% TI)	Laiks (minūtes) līdz minimālu simptomu mediānai (95% TI)
C1 1205 RCT	100 U/kg n =13	68 (62, 132) p = 0,001	245 (125, 270) p = 0,04
	50 U/kg n =12	122 (72, 136) p < 0,001	247 (243, 484)
	Fizioloģiskais	258 (240, 495)	1101 (970, 1494)

	šķīdums n = 13		
C1 1304 RCT	100 U/kg n =16	62 (40, 75) p = 0,003	480 (243, 723) p = 0,005
	Fizioloģiskais šķīdums n = 16	508 (70, 720)	1440 (720, 2885)

Atklāto pētījumu rezultāti bija atbilstoši šeit atspoguļotajiem konstatējumiem un pamatoja Ruconest atkārtotu lietošanu sekojošu angioedēmas lēkmju ārstēšanai.

Randomizētos kontrolētajos pētījumos 39/41 (95%) no pacientiem, kurus ārstēja ar Ruconest, atvieglojums sākās 4 stundu laikā. Atklātajā pētījumā 146/151 (97%) lēkmju, ko ārstēja ar vienu 50 V/kg devu, gadījumā atvieglojums sākās 4 stundu laikā. Papildus 50 V/kg deva tika ievadīta 17/168 (10%) lēkmju gadījumā.

Pediatriskā populācija
Bērni
Atklātā pētījumā 20 bērniem ar *HAE* (vecumā no 5 līdz 14 gadiem) 64/67 (96%), lēkmes ārstējot ar vienreizēju 50 V/kg devu, simptomi sāka mazināties 4 stundu laikā. 3/73 (4%) lēkmēm lietoja 50 V/kg papildu devu.

Pusaudži
Desmit pusaudžu vecuma *HAE* pacienti (vecumā no 13 līdz 17 gadiem) tika ārstēti ar 50 V/kg 27 akūtu angioedēmas lēkmju gadījumā, un 7 (vecumā no 16 līdz 17 gadiem) tika ārstēti ar 2100 V 24 akūtu angioedēmas lēkmju gadījumā.

Bērniem un pusaudžiem efektivitātes un drošuma rezultāti bija līdzvērtīgi pieaugušo pacientu rezultātiem.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Izkliede
Formāli sadalījuma pētījumi nav veikti. Alfa konestata sadalījuma tilpums bija aptuveni 3 l, kas ir salīdzināms ar plazmas tilpumu.

Biotransformācija un eliminācija
Balstoties uz datiem par dzīvniekiem, alfa konestats izdalās no asinsrites ar aknu receptoru mediētu endocitozi, kam seko pilnīga hidrolīze/ sabrukšana.

Pēc Ruconest (50 V/kg) ievadīšanas asimptomātiskiem *HAE* pacientiem tika konstatēts C_{max} – 1,36 V/ml. Alfa konestata eliminācijas pusperiods ilga aptuveni 2 stundas.

Izvadīšana
Izvadīšana nenotiek, jo alfa konestats izdalās no asinsrites ar receptoru mediētu endocitozi, kam seko pilnīga hidrolīze/ sabrukšana aknās.

Pediatriskā populācija
Bērni
Pēc alfa konestata 50 V/kg devas ievadīšanas 18 bērniem no 20 funkcionālā C1-INH koncentrācija 5 minūtes un/vai 2 - 4 stundas pēc devas ievadīšanas bija > 70% no normas (normas diapazona apakšējās robežas). Aritmētiskā vidējā funkcionālā C1-INH C_{max} pirmajai lēkmei bija 123% no normas (diapazonā no 62% līdz 168%), un AUC_{0-3} bija 171% no normas (diapazonā no 95% līdz 244%).

Populācijas FK modelis liecina, ka ar devu 50 V/kg tiks sasniegta tāda funkcionālā C1-INH koncentrācija, kas ir > 70% no normas bērniem vecumā no 2 līdz ≤ 13 gadiem un 90,5% bērniem

vecumā no 2 līdz 5 gadiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Preklīniskie dati nenorāda ne uz kādām bažām par alfa konestata lietošanas drošumu cilvēkiem, balstoties uz pētījumiem par farmakoloģisko drošumu, vienas devas toksicitātes, divu nedēļu subhroniskas toksicitātes un lokālās tolerances datiem dažādām dzīvnieku sugām, ieskaitot žurkas, suņus, trušus un *cynomolgus* pērtiķus. Nav sagaidāma potenciāla genotoksiska un kancerogēna iedarbība.

Embriofetālie pētījumi ar žurkām un trušiem; sapārotām žurkām un trušiem intravenozi ievadīja vienu dienas devu nesējvielas vai alfa konestata (625 V/kg/ievadīšanas reizē). Pētījumā ar žurkām netika konstatētas augļa patoloģijas ne alfa konestata, ne kontroles grupā. Embriotoksiskuma pētījumā ar trušiem, dzīvniekiem, kam ievadīja alfa konestatu, konstatēja augļa sirds asinsvadu bojājumu pieaugumu (1,12% terapijas grupā salīdzinājumā ar 0,03% vēsturiskajās pacientu kontrolēs grupās).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Pulvera flakons:
Saharoze
Nātrija citrāts (E331)
Citronskābe

Šķīduma flakons:
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

4 gadi.

Pagatavots šķīdums
Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta 48 stundām temperatūrā no 5˚C līdz 25˚C. No mikrobioloģiskā viedokļa šīs zāles ir jāizlieto nekavējoties. Ja tās netiek izlietotas nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem lietošanas laikā pirms ievadīšanas ir atbildīgs lietotājs, un parasti šis laiks nepārsniedz 24 stundas temperatūrā no 2 līdz 8ºC, ja šķīduma pagatavošana ir notikusi kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Pulvera flakons:
Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Šķīduma flakons:
Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu sagatavošanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Pulvera flakons: 2100 vienības alfa konestata pulvera veidā flakonā (1. klases stikls) ar aizbāzni (no silikonizētās hlorbutilgumijas) un noņemamu vāciņu (alumīnijs un krāsaina plastmasa).

Šķīdinātāja flakons: 20 ml ūdens injekcijām flakonā (1. klases stikls) ar aizbāzni (no silikonizētās hlorbutilgumijas) un noņemamu vāciņu (alumīnijs un krāsaina plastmasa).

Zāļu ievadīšanas komplekta iepakojumā:
- 1 pulvera flakons;
- 1 šķīdinātāja flakons;
- 2 flakona adapteri;
- 1 šļirce;
- 1 infūzijas komplekts ar 35 cm caurulītēm un 25G adatu;
- 2 spirta tamponi;
- 1 sterils neausts tampons;
- 1 pašlīmējošs plāksteris.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Sagatavošana un rīkošanās
Katrs Ruconest flakons ir paredzēts vienreizējai lietošanai.
Pēc izšķīdināšanas ūdenī injekcijām Ruconest ir paredzēts intravenozai ievadīšanai. Šķīduma pagatavošanai, kombinēšanai un maisīšanai ir jāizmanto aseptiski paņēmieni.

Pagatavošana
1. Katrs Ruconest flakons (2100 V) ir jāizšķīdina 14 ml šķīdinātāja.
2. Dezinficējiet pulvera un šķīdinātāja flakonu gumijas aizbāžņus, uz katra flakona novietojiet flakona adapteri, līdz tas savienojas ar flakona kakliņu.
3. Šļirci savienojiet ar šķīdinātāja flakona adapteri un grieziet pulksteņrādītāja virzienā, līdz tas tiek bloķēts. Ievelciet 14 ml šķīdinātāja. Šļirci atvienojiet no adaptera, griežot to pretēji pulksteņrādītāja virzienam, un utilizējiet flakonu ar adapteri.
4. Šļirci ar šķīdinātāju pievienojiet pulvera flakonam un grieziet pulksteņrādītāja virzienā līdz tas tiek bloķēts. Ūdeni injekcijām pievieno lēnām, lai izvairītos no spēcīgas iedarbības uz pulveri, un lēnām samaisa, lai mazinātu šķīduma putošanos. Atstājiet šļirci uz adaptera. Atkārtojiet 3.un 4. punktus, ja jāsagatavo cits šķīdums (tam nepieciešams otrs komplekts).
5. Pagatavotajā šķīdumā ir 150 V/ml alfa konestata, un šķīdums pēc izskata ir dzidrs un bezkrāsains. Pagatavotais šķīdums katrā flakonā ir vizuāli jāpārbauda, lai konstatētu sīkās daļiņas un krāsas izmaiņas. Šķīdumu, kurā ir redzamas sīkās daļiņas vai kuram ir izmainīta krāsa, lietot nedrīkst. Pieļaujams neliels daudzums putu. Zāles ir jāizlieto nekavējoties (skatīt 6.3. apakšpunktu).

Ievadīšana
1. Ievelciet nepieciešamo daudzumu sagatavotā šķīduma. Nekādā gadījumā nedrīkst vienā šļircē ievilkt vairāk par 14 ml. Atbloķējiet šļirci(-es), griežot to(-ās) pretēji pulksteņrādītāja virzienam, un likvidējiet flakonu ar adapteri.
2. Šļircei pievienojiet infūzijas komplektu un pagrieziet to pulksteņrādītāja virzienā, līdz tā tiek bloķēta. Šļirci turiet ar augšupvērstu galu un lēnām piespiediet virzuli, lai infūzijas komplektu piepildītu ar šķīdumu.
3. Injekcijas vietu dezinficējiet ar spirta tamponu. No infūzijas komplekta adatas noņemiet adatas uzgali un adatu uzmanīgi ievietojiet vēnā.
4. Pārliecinieties, ka žņaugs ir atlaists. Šķīdumu lēnām injicējiet vēnā – injekcijai jāilgst aptuveni 5 minūtes.
5. Ja tika sagatavotas divas šļirces, novērsiet atpakaļ plūsmu, pārlokot caurulīti, tukšo šļirci atskrūvējiet no infūzijas komplekta (pretēji pulksteņrādītāja virzienam) un nekavējoties nomainiet to ar otru šļirci. Lēnām injicējiet otrās šļirces šķīdumu.

Iznīcināšana
Izlietoto infūzijas komplektu ar adatu, visu neizlietoto šķīdumu, šļirci un tukšo flakonu, lūdzu, droši iznīciniet, izmantojot atbilstošus medicīnas atkritumu konteinerus, jo, ja šie materiāli netiek iznīcināti atbilstoši, tie var kaitēt citiem cilvēkiem.
Aprīkojumu nedrīkst lietot atkārtoti.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/10/641/002

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2010. gada 28. oktobris.
Pārreģistrācijas datums: 2015. gada 18. septembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē: http://www.ema.europa.eu.

II PIELIKUMS

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS (-O) VIELAS (-U) RAŽOTĀJS(-I)UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS (-O) VIELAS (-U) RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāju nosaukums un adrese

Sanofi Winthrop Industrie
Route d'Avignon
Aramon 30390
Francija

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2 modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts RPP jāiesniedz:
- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma*;*
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances

vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

- **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Pirms zāļu laišanas tirgū katrā dalībvalstī, reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) ir jāvienojas ar vietējo kompetento iestādi (VKI) par izglītojošo materiālu saturu un formātu.

RAĪ jānodrošina, ka, uzsākot zāļu tirdzniecību, visi veselības aprūpes profesionāļi, kas varētu izrakstīt Ruconest, saņem izglītojošo materiālu komplektu.

Izglītojošo materiālu komplektā ir jāiekļauj:
- Ruconest zāļu apraksts un pacientu lietošanas instrukcija.
- Izglītojošie materiāli veselības aprūpes speciālistiem.
- Izglītojošie materiāli personām, kas nav veselības aprūpes speciālisti.
- Pacienta dienasgrāmata, kas viņam izsniedzama pirms Ruconest lietošanas uzsākšanas.
- Pacienta kartiņas kopijas, kas jāsaņem pacientam pirms Ruconest lietošanas.

<u>Veselības aprūpes speciālistam paredzētajos izglītojošajos materiālos jābūt šādai pamatinformācijai:</u>

- Ārstēšana ar Ruconest jāsāk tāda ārsta vadībā un uzraudzībā, kam ir pieredze iedzimtas angioedēmas diagnostikā un ārstēšanā;

- Jāuzrauga, vai ar Ruconest ārstētiem pacientiem neattīstās paaugstinātas jutības reakcijas klīniskās pazīmes un simptomi. Jānodrošina tūlītēja neatliekamās medicīniskās palīdzības pieejamība anafilaktiskas reakcijas vai šoka gadījumā;

- Ruconest iegūst no transgēnu trušu mātīšu piena un tas satur trušu proteīna atliekvielas (saimniekorganisma piemaisījumus „Host Related Impurities”, *HRI*);

- Ruconest ir kontrindicētas visiem pacientiem ar zināmu vai paredzamu alerģiju pret trušiem;

- Pacientiem ar klīniski pierādītu alerģiju pret govs pienu var būt antivielas, kas mijiedarbojas ar Ruconest esošiem trušu mātīšu piena piemaisījumiem.

- Nepieciešamība informēt pacientus par sākotnējām paaugstinātas jutības pazīmēm, kas ietver niezi, ģeneralizētu nātreni, spiediena sajūtu krūtīs, sēkšanu, hipotensiju un anafilaksi un par to, ka viņiem ir jāinformē ārstējošais ārsts, ja pēc zāļu ievadīšanas parādās šie simptomi.

- Potenciālais imūnkompleksu mediētas III tipa paaugstināts jutības reakcijas risks, jo var veidoties antivielas pret *HRI*. Informācija par imunogenitātes laboratorijas testu programmu šo antivielu konstatēšanai, lai reaģētu uz aizdomām par imūnkompleksu mediētu saslimšanu, un par procedūru, kas jāievēro attiecībā uz asins parauga ņemšanu un nosūtīšanu uz uzņēmuma centrālo laboratoriju. Šīs analīzes ir jāveic bez maksas.

- Antivielu pret C1-INH veidošanās risks un līdz ar to potenciāls neitralizējošo antivielu veidošanās risks. Informācija par imunogenitātes laboratorijas analīžu programmu šo antivielu konstatēšanai, ko nodrošina uzņēmums, lai reaģētu uz aizdomām par neitralizējošo antivielu veidošanos, un par procedūru, kas jāievēro attiecībā uz asins parauga ņemšanu un nosūtīšanu uz uzņēmuma centrālo laboratoriju. Šīs analīzes jāveic bez maksas.

- Dati par šo zāļu lietošanu mājās vai pašievadīšanu ir ierobežoti.

- Ārstējošajam ārstam jāpieņem lēmums par katra individuāla pacienta ārstēšanu mājās.

- Ruconest lietošana ir apstiprināta tikai akūtu iedzimtas angioedēmas lēkmju ārstēšanai.

- Ārsts ir atbildīgs par to, lai pacientam vai aprūpētājam tiktu nodrošinātas instrukcijas un apmācība par zāļu lietošanu ārpus veselības aprūpes iestādes.

- Nodrošinātajā apmācībā jāiekļauj šādi elementi:
  - Uzglabāšanas piesardzības pasākumi.
  - Devas aprēķins un indikācijas (t. i., tikai akūtu HAE lēkmju gadījumos).
  - Vienas Ruconest devas sagatavošana (50 V/kg, līdz 4200 V), izšķīdinot vienu vai divus flakonus.
  - Katra pulvera flakona izšķīdināšanas metode.
  - Intravenozās injekcijas metode.
  - Norādījumi par Ruconest otras devas lietošanu.
  - Instrukcijas nekavējoties vērsties pēc medicīniskas palīdzības, ja nav iespējams nodrošināt venozu piekļuvi, ja zāles nav efektīvas, ja tiek novērota kāda no nevēlamajām blakusparādībām, tostarp hipersensitivitāte, vai pēc Ruconest pašievadīšanas akūtas laringeālas HAE lēkmes gadījumā.
  - Instrukcijas par iespējamu nevēlamo blakusparādību, tostarp akūtas hipersensitivitātes reakcijas, kontroli.
  - Informācija par nepieciešamību lietot dienasgrāmatu, lai dokumentētu katru mājās veikto zāļu ievadīšanu, un ņemtu to līdzi uz katru vizīti. Reģistrētajai informācijai jāiekļauj šādi dati:
    - Ārstēšanas datums un laiks.
    - Sērijas numurs un deva.
    - Atbildes reakcija uz ārstēšanu.
    - Visas nevēlamās blakusparādības.

- Ārsts ir atbildīgs, un viņam ir jāpārliecinās vai personas, kas nav veselības aprūpes speciālisti ir apguvuši visas nepieciešamās prasmes un ka ārpus veselības aprūpes speciālista darba telpām Ruconest tiks ievadīts droši un efektīvi.

- Jāizveido pēcreģistrācijas reģistrs, kurā veselības aprūpes profesionāļi jāiedrošina ievadīt datus par pacientiem.

<u>Izglītojošajos materiālos, kas paredzēti personām, kas nav veselības aprūpes speciālisti, jāiekļauj informācija par turpmāk norādītajiem galvenajiem elementiem:</u>

- Dati par šo zāļu lietošanu mājās vai pašievadīšanu ir ierobežoti.

- Ārsts var pieņemt lēmumu, ka dažiem pacientiem Ruconest var ievadīt ārpus veselības aprūpes iestādes un to var veikt persona, kas nav veselības aprūpes speciālists, piemēram, ģimenes loceklis vai, veicot pašievadīšanu.

- Ruconest lietošana ir apstiprināta tikai akūtu iedzimtas angioedēmas lēkmju ārstēšanai.

- Personām, kas nav veselības aprūpes speciālisti, pirms drošas Ruconest ievadīšanas ārpus veselības aprūpes iestādes telpām, jāapgūst noteiktas prasmes, lai zāles varētu ievadīt droši.

- Ārsts nodrošinās tālāk norādīto elementu apmācību:
  - Uzglabāšanas piesardzības pasākumi.
  - Devas aprēķins un indikācijas (t. i., tikai akūtu HAE lēkmju gadījumos).
  - Vienas Ruconest devas sagatavošana (50 V/kg, līdz 4200 V), izšķīdinot vienu vai divus flakonus.
  - Katra pulvera flakona izšķīdināšanas metode.
  - Intravenozās injekcijas metode.
  - Norādījumi par Ruconest otras devas lietošanu.
  - Instrukcijas nekavējoties vērsties pēc medicīniskas palīdzības, ja nav iespējams nodrošināt

venozu piekļuvi, ja zāles nav efektīvas, ja tiek novērota kāda no nevēlamajām blakusparādībām, tostarp hipersensitivitāte, vai pēc Ruconest pašievadīšanas akūtas laringeālas HAE lēkmes gadījumā.
- Instrukcijas par iespējamu nevēlamo blakusparādību, tostarp akūtas hipersensitivitātes reakcijas, kontroli.
- Informācija par nepieciešamību lietot dienasgrāmatu, lai dokumentētu katru mājās veikto zāļu ievadīšanu, un ņemtu to līdzi uz katru vizīti. Reģistrētajai informācijai jāiekļauj šādi dati:
  - Ārstēšanas datums un laiks.
  - Sērijas numurs un deva.
  - Atbildes reakcija uz ārstēšanu.
  - Visas nevēlamās blakusparādības.

<u>Pacienta dienasgrāmatā jābūt šādai pamatinformācijai:</u>
- Ārstēšanas datums un laiks.
- Sērijas numurs un deva.
- Atbildes reakcija uz ārstēšanu.
- Visas nevēlamās blakusparādības.

<u>Pacienta kartiņā jābūt šādai pamatinformācijai:</u>
- Ka pacients saņem Ruconest akūtu iedzimtas angioedēmas lēkmju ārstēšanai.
- Ka Ruconest ir iegūts no transgēnu trušu piena un tā sastāvā ir trušu piena atliekvielas.
- Paaugstinātas jutības klīnisko pazīmju un simptomu uzraudzības nozīme un tas, ka pacientiem nekavējoties jāvēršas pēc medicīniskas palīdzības, ja Ruconest lietošanas laikā vai pēc tam viņiem parādās šādi simptomi.
- Norādījumiem, ka pacienti jāinformē, ka jāņem līdzi savu kartiņu un vienmēr to uzrādīt veselības aprūpes speciālistam, kas viņiem ārstē akūtu angioedēmas lēkmi.

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

FLAKONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ruconest 2100 Vienības pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai
Conestat alfa

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens flakons satur 2100 V alfa konestata, kas atbilst 2100 V/14 ml pēc šķīduma pagatavošanas vai koncentrācijai 150 V/ml.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas:
Saharoze,
Nātrija citrāts (E331),
Citronskābe.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai.
1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/10/641/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Ruconest

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ZĀĻU IEVADĪŠANAS KOMPLEKTA ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ruconest 2100 Vienības pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
conestat alfa

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens pulvera flakons satur 2100 V alfa konestata, kas atbilst 2100 V/14 ml pēc šķīduma pagatavošanas vai koncentrācijai 150 V/ml.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas:
Saharoze,
Nātrija citrāts (E331),
Citronskābe.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai.

Vienā zāļu ievadīšanas komplektā ietilpst:

1 pulvera flakons
1 šķīdinātāja flakons
2 flakona adapteri
1 šļirce
1 infūzijas komplekts ar 35 cm caurulītēm un 25G adatu
2 spirta tamponi
1 sterils neausts tampons
1 pašlīmējošs plāksteris

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai lietošanai.
Paredzēts vienreizējai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.
Pulvera flakonu uzglabāt ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/10/641/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Ruconest

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KOMPLEKTA FLAKONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ruconest 2100 Vienības pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai
conestat alfa

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens flakons satur 2100 V alfa konestata, kas atbilst 2100 V/14 ml pēc šķīduma pagatavošanas vai koncentrācijai 150 V/ml.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas:
Saharoze,
Nātrija citrāts (E331),
Citronskābe.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai.
1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.
Uzglabāt flakonu oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/10/641/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Ruconest

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PULVERA FLAKONA ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Ruconest 2100 Vienības pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai
Conestat alfa
IV lietošanai.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

2100 V conestat alfa.
Pēc izšķīdināšanas 14 ml ūdens injekcijām, šķīdums satur 150 V alfa konestata vienā ml.

6. CITA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA

ŠĶĪDINĀTĀJA FLAKONA ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Ruconest šķīdinātājs
Ūdens injekcijām

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

20 ml

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Ruconest 2100 vienības pulvera injekciju šķīduma pagatavošanai
Conestat alfa

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.
- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:
1. Kas ir Ruconest un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Ruconest lietošanas
3. Kā lietot Ruconest
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Ruconest
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Ruconest un kādam nolūkam to lieto

Ruconest satur aktīvo vielu alfa konestatu. Alfa konestats ir cilvēka C1 inhibitora (rhC1-INH) rekombinanta forma (nav iegūta no asinīm).

Ruconest ir paredzētas lietošanai pieaugušiem pacientiem, pusaudžiem un bērniem (no 2 gadu vecuma) ar retu iedzimtu asins slimību, ko sauc par iedzimto angioedēmu (HAE - *Hereditary Angioedema).* Šādiem pacientiem asinīs ir nepietiekams C inhibitora proteīna daudzums. Tas var izraisīt atkārtotas pietūkuma, vēdera sāpju, apgrūtinātas elpošanas lēkmes un citus simptomus.

Ruconest ievadīšana kompensē C1 inhibitora trūkumu un samazina akūtas HAE lēkmes simptomus.

2. Kas Jums jāzina pirms Ruconest lietošanas

Nelietojiet Ruconest šādos gadījumos
- Ja Jums ir alerģija pret trušiem vai aizdomas par to.
- Ja Jums ir alerģija pret alfa konestatu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā
Pirms Ruconest lietošanas, sazinieties ar ārstu.
Ja Jums ir alerģiskas reakcijas, piemēram, nieze, izsitumi, nātrene, reibonis, sēkšana, apgrūtināta elpošana vai Jūsu mēle pietūkst pēc Ruconest ievadīšanas, Jums ir jāsaņem neatliekamā medicīniskā palīdzība, lai šādu alerģiskās reakciju simptomus varētu nekavējoties ārstēt.

Pirms sākat ārstēšanu ar Ruconest, ir svarīgi pastāsīt ārstam, ja Jums ir vai ir bijušas problēmas ar asinsreci (trombotiski notikumi). Šādā gadījumā Jums tiks nodrošināta rūpīga uzraudzība.

Nevar izslēgt hipersensitivitātes reakcijas, un to simptomi var līdzināties angioedēmas lēkmēm.

Bērni un pusaudži
Nedodiet šīs zāles bērniem, kas jaunāki par 2 gadiem. Ruconest iedarbība nav pētīta bērniem, kas jaunāki par 5 gadiem. Ārsts noteiks, vai ārstēšana ar Ruconest ir Jūsu bērnam piemērota. Papildus jānovēro, vai Jūsu bērnam zāļu ievadīšanas laikā un pēc tam nerodas alerģisku reakciju simptomi.

Citas zāles un Ruconest
Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.
Ja saņemat audu plazminogēna aktivatoru kā akūtu asins trombu ārstēšanu, Jūs nevar vienlaicīgi ārstēt ar Ruconest.

Grūtniecība un barošana ar krūti
Nav ieteicams lietot Ruconest grūtniecības un barošanas ar krūti periodā.
Ja plānojat grūtniecību, pirms Ruconest lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana
Nevadiet transportlīdzekli un nelietojiet mehānismus, ja jūtat reiboni vai galvassāpes pēc Ruconest lietošanas.

Ruconest satur nātriju (19,5 mg vienā flakonā)
Tas jāņem vērā pacientiem, kuri ievēro diētu ar kontrolētu nātrija saturu.

3. Kā lietot Ruconest

Ārstēšanu ar Ruconest uzsāks ārsts, kurš specializējas iedzimtas angioedēmas diagnosticēšanā un ārstēšanā.

Ārsts vai medmāsa ievadīs Ruconest tieši vēnā aptuveni 5 minūšu laikā. Jums piemēroto devu, līdz 2 flakoniem, aprēķinās pēc Jūsu ķermeņa masas.
Lielākajā daļā gadījumu viena deva ir pietiekama. Ārsts var nolemt, ka ir jāievada papildu deva, ja simptomi pēc 120 minūtēm (pieaugušajiem un pusaudžiem) vai 60 minūtēm (bērniem) nav mazinājušies. 24 stundu laikā nedrīkst ievadīt vairāk par 2 devām.

Norādījumi par lietošanu ir skaidri aprakstīti ārsta informācijas lapā un ir pievienoti lietošanas instrukcijai.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ja Jums simptomi kļūst nopietnāki un/ vai parādās izsitumi, kņudēšana, apgrūtināta elpošana vai sejas vai mēles pietūkums, vērsieties pēc medicīniskās palīdzības **nekavējoties. Tas var norādīt uz to, ka Jums ir izveidojusies alerģija pret Ruconest.**

Ārstējot ar Ruconest, var izpausties dažas blakusparādības:
Bieži: var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem
- Slikta dūša

Reti: var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem
- Sāpes vēderā, caureja
- Kņudēšanas sajūta, durstīšanas sajūta vai nejūtīgums mutē
- Galvassāpes, reibonis
- Pavājināta pieskāriena sajūta vai sajūtas ādā vai ekstremitātēs
- Rīkles kairinājums
- Nātrene
- Ausu vai to apkārtējo audu pietūkums
- Alerģiskais šoks

Nav zināms: biežums nav zināms
- Hipersensitivitātes reakcijas

Ziņošana par blakusparādībām
Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Ruconest

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes pēc Derīgs līdz un uz flakona marķējuma pēc *EXP*. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Pirms Ruconest ievadīšanas veselības aprūpes speciālistam tās ir jāizšķīdina ūdenī injekcijām.
Pēc šķīduma sagatavošanas zāles ir jāizlieto nekavējoties.
Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt, ka šķīduma krāsa ir mainījusies vai tas satur sīkas daļiņas.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Ruconest satur
Aktīvā viela ir alfa konestats. Katrā flakonā ir 2100 vienības (V) alfa konestata. Tas atbilst 2100 vienībām uz 14 ml pēc izšķīdināšanas vai koncentrācijai 150 vienības/ml.

Citas sastāvdaļas ir saharoze, nātrija citrāts (E331) un citronskābe.

Ruconest ārējais izskats un iepakojums
Ruconest ir pieejamas atsevišķā stikla flakonā, kurā ir balts līdz pelēkbalts pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai. Pēc pulvera šķīdināšanas ūdenī injekcijām šķīdums ir dzidrs un bezkrāsains.
Ruconest piegādā kartona kārbā, kurā ir viens flakons.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:
Pharming Group N.V.
Darwinweg 24
2333 CR Leiden
Nīderlande

Ražotājs:
Pharming Technologies B.V.
Darwinweg 24
2333 CR Leiden
Nīderlande

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē: http://www.ema.europa.eu.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem

DEVAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Devas

Ar ķermeņa masu līdz 84 kg

- Viena intravenoza injekcija, deva 50 V/kg ķermeņa masas.

Ar ķermeņa masu no 84 kg

- Viena intravenoza injekcija, deva 4200 V (divi flakoni).

Vairumā gadījumu akūtas angioedēmas lēkmes ārstēšanai pietiek ar vienu Ruconest devu. Nepietiekamas klīniskās reakcijas gadījumā var ievadīt papildus devu (50 V/kg ķermeņa masas līdz 4200 V).
24 stundu laikā nedrīkst ievadīt vairāk par divām devām.

Devas aprēķināšana

Noteikt pacienta ķermeņa masu.

Ar ķermeņa masu līdz 84 kg

- Pacientiem ar ķermeņa masu līdz 84 kg ievadāmo zāļu daudzumu aprēķina, izmantojot šeit norādīto formulu:

$$\textbf{Ievadāmais daudzums (ml)} = \frac{\textbf{ķermeņa masa (kg) reiz 50 (V/kg)}}{\textbf{150 (V/ml)}} = \frac{\textbf{ķermeņa masa (kg)}}{\textbf{3}}$$

Ar ķermeņa masu no 84 kg

- Pacientiem ar ķermeņa masu no 84 kg ievadāmais daudzums ir 28 ml, kas atbilst 4200 V (2 flakoni).

Izšķīdiniet *katru flakonu* 14 ml ūdenī injekcijām (skatīt apakšpunktu par pagatavošanu).
Pagatavotais šķīdums katrā flakonā satur 2100 V alfa konestata ar koncentrāciju 150 V/ml.

Nepieciešamo sagatavotā šķīduma daudzumu ievada lēnas, aptuveni 5 minūtes ilgas, intravenozas injekcijas veidā.

ĪPAŠI NORĀDĪJUMI ATKRITUMU LIKVIDĒŠANAI UN CITĀM DARBĪBĀM

Katrs Ruconest flakons ir paredzēts vienreizējai lietošanai.
Šķīduma pagatavošanai, kombinēšanai un maisīšanai ir jāizmanto aseptiski paņēmieni.

Pagatavošana

Katrs Ruconest flakons (2100 V) ir jāizšķīdina 14 ml ūdenī injekcijām. Ūdeni injekcijām pievieno lēnām, lai izvairītos no spēcīgas iedarbības uz pulveri, un lēnām samaisa, lai samazinātu šķīduma putošanos. Pagatavotajā šķīdumā ir 150 V/ml alfa konestata, un šķīdums pēc izskata ir dzidrs un bezkrāsains.

Pagatavotais šķīdums katrā flakonā ir vizuāli jāpārbauda, lai konstatētu sīkās daļiņas un krāsas izmaiņas. Šķīdumu, kurā ir redzamas sīkās daļiņas vai kuram ir izmainīta krāsa, lietot nedrīkst. Zāles ir jāizlieto nekavējoties.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Ruconest 2100 vienības pulvera un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
Conestat alfa

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.
- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Ruconest un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Ruconest lietošanas
3. Kā lietot Ruconest
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Ruconest
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Ruconest un kādam nolūkam to lieto

Ruconest satur aktīvo vielu alfa konestatu. Alfa konestats ir cilvēka C1 inhibitora (rhC1-INH) rekombinanta forma (nav iegūta no asinīm).

Ruconest ir paredzētas lietošanai pieaugušiem pacientiem, pusaudžiem un bērniem (no 2 gadu vecuma)ar retu iedzimtu asins slimību, ko sauc par iedzimto angioedēmu (HAE - *Hereditary Angioedema*). Šādiem pacientiem asinīs ir nepietiekams C inhibitora proteīna daudzums. Tas var izraisīt atkārtotas pietūkuma, vēdera sāpju, apgrūtinātas elpošanas lēkmes un citus simptomus.

Ruconest ievadīšana kompensē C1 inhibitora trūkumu un samazina akūtas HAE lēkmes simptomus.

2. Kas Jums jāzina pirms Ruconest lietošanas

Nelietojiet Ruconest šādos gadījumos
- Ja Jums ir alerģija pret trušiem vai aizdomas par to.
- Ja Jums ir alerģija pret alfa konestatu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā
Pirms Ruconest lietošanas, sazinieties ar ārstu:
Ja Jums ir alerģiskas reakcijas, piemēram, nieze, izsitumi, nātrene, reibonis, sēkšana, apgrūtināta elpošana vai Jūsu mēle pietūkst pēc Ruconest ievadīšanas, Jums ir jāsaņem neatliekamā medicīniskā palīdzība, lai šādu alerģiskās reakciju simptomus varētu nekavējoties ārstēt.

Pirms sākat ārstēšanu ar Ruconest, ir svarīgi pastāsīt ārstam, ja Jums ir vai ir bijušas problēmas ar asinsreci (trombotiski notikumi). Šādā gadījumā Jums tiks nodrošināta rūpīga uzraudzība.

Nevar izslēgt hipersensitivitātes reakcijas, un to simptomi var līdzināties angioedēmas lēkmēm.

Bērni un pusaudži
Nedodiet šīs zāles bērniem, kas jaunāki par 2 gadiem. Ruconest iedarbība nav pētīta bērniem, kas

jaunāki par 5 gadiem. Ārsts noteiks, vai ārstēšana ar Ruconest ir Jūsu bērnam piemērota. Papildus jānovēro, vai Jūsu bērnam zāļu ievadīšanas laikā un pēc tam nerodas alerģisku reakciju simptomi.

Citas zāles un Ruconest
Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.
Ja saņemat audu plazminogēna aktivatoru kā akūtu asins trombu ārstēšanu, Jūs nevar vienlaicīgi ārstēt ar Ruconest.

Grūtniecība un barošana ar krūti
Nav ieteicams lietot Ruconest grūtniecības un barošanas ar krūti periodā.
Ja plānojat grūtniecību, pirms Ruconest lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana
Nevadiet transportlīdzekli un nelietojiet mehānismus, ja jūtat reiboni vai galvassāpes pēc Ruconest lietošanas.

Ruconest satur nātriju (19,5 mg vienā flakonā)
Tas jāņem vērā pacientiem, kuri ievēro diētu ar kontrolētu nātrija saturu.

3. Kā lietot Ruconest

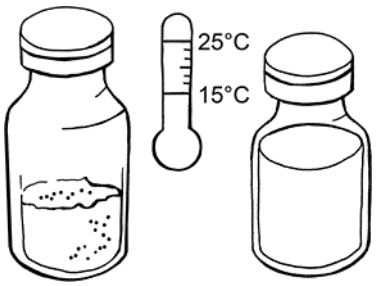
Ārstēšanu ar Ruconest uzsāks ārsts, kurš specializējas iedzimtas angioedēmas diagnosticēšanā un ārstēšanā.
Ruconest ievadīšana ir jāveic veselības aprūpes speciālistam, līdz pacients (vai aprūpētājs) pēc atbilstošas apmācības prot un ir spējīgs pats ievadīt Ruconest.
Šīs zāles vienmēr lietojiet tieši tā, kā aprakstīts šajā lietošanas instrukcijā vai kā Jums teicis ārsts vai medmāsa. Ja neesat pārliecināts, sazinieties ar ārstu vai medmāsu.

Ruconest tiek ievadīts vēnā aptuveni 5 minūšu laikā. Jums piemēroto devu aprēķinās pēc Jūsu ķermeņa masas. Lielākajā daļā gadījumu viena deva ir pietiekama. Papildu deva ir jāievada, ja simptomi pēc 120 minūtēm (pieaugušajiem un pusaudžiem) vai 60 minūtēm (bērniem) nav mazinājušies. 24 stundu laikā nedrīkst ievadīt vairāk par 2 devām, kas aprēķinātas atbilstoši 7. darbībai

Jūs vai Jūsu aprūpētājs var injicēt Ruconest tikai pēc ārsta vai medmāsas atbilstošu instrukciju un apmācības iegūšanas.

Lietošanas instrukcijas
Ruconest nedrīkst sajaukt vai ievadīt kopā ar citām zālēm vai šķīdumiem. Tālāk aprakstīts, kā jāsagatavo un jāievada Ruconest šķīdums.

Pirms sākšanas
- Pārliecinieties, ka komplekts ir pilnīgs un tajā ir visas šīs lietošanas instrukcijas 6. punktā uzskaitītās sastāvdaļas.
- Papildus komplektam, Jums vēl būs nepieciešams
  - žņaugs;
  - plāksteris adatas nostiprināšanai.
- Apskatiet flakonus un citas sastāvdaļas,
  - visiem flakoniem jābūt nosegtiem ar plastmasas aizdari un alumīnija vāciņu un bez acīm redzamiem bojājumiem, piemēram, plaisām stiklā;
  - pārbaudiet derīguma termiņu. Nedrīkst lietot nevienu no sastāvdaļām pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz lielā ārējā iepakojuma;
    Viena komplekta kārbā esošām dažādām sastāvdaļām var būt dažādi derīguma termiņi. Uz ārējās kārbas norādīts derīguma termiņš sastāvdaļai ar īsāko derīguma termiņu.
- Atbilstoši 1. darbībai pulvera un šķīdinātāja flakonus sasildiet līdz istabas temperatūrai.



Šķīduma sagatavošana

1. darbība: tīrīšana un citas prasības

- Rūpīgi nomazgājiet savas rokas.
- Nepieciešamos pulvera un šķīdinātāja flakonus novietojiet uz gludas un tīras virsmas.
  - ķermeņa masa 42 kg vai mazāk: 1 flakons pulvera un 1 flakons šķīdinātāja
  - ķermeņa masa vairāk par 42 kg: 2 flakoni pulvera un 2 flakoni šķīdinātāja
- Uz darba virsmas novietojiet flakona adapterus. Tos nedrīkst izņemt no iepakojuma.
  - ja nepieciešams 1 flakons pulvera un 1 flakons šķīdinātāja, 2 adapteri
  - ja nepieciešami 2 flakoni pulvera un 2 flakoni šķīdinātāja, 4 adapteri
- Uz darba virsmas novietojiet šļirci(-es). To (-ās) nedrīkst izņemt no iepakojuma.
  - ja nepieciešams 1 flakons pulvera un 1 flakons šķīdinātāja, 1 šļirce
  - ja nepieciešami 2 flakoni pulvera un 2 flakoni šķīdinātāja, 2 šļirces

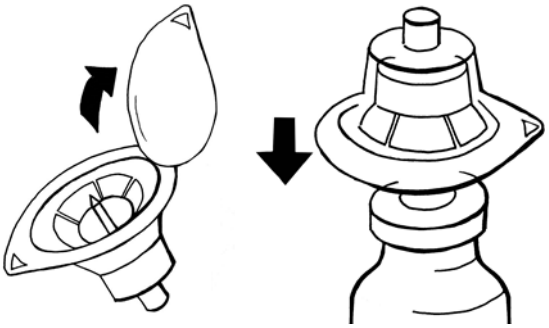
2. darbība: Flakonu aizbāžņu dezinficēšana

- No pulvera un šķīdinātāja flakoniem noņemiet plastmasas aizdari.
- Visus flakonu aizbāžņus dezinficējiet ar vienu spirta tamponu un nogaidiet vismaz 30 sekundes līdz tie ir nožuvuši.

- Pēc dezinficēšanas aizbāžņus nedrīkst aiztikt ne ar pirkstiem, ne ar ko citu.

3. darbība: adapteru novietošana uz flakoniem

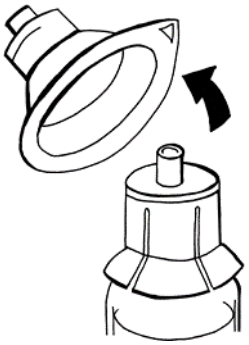
- Iepakoto adapteri paņemiet vienā rokā un noņemiet vāciņu. Adapterim jāpaliek ievietotam plastmasas iepakojumā.
- Adapteri novietojiet uz pulvera flakona, pārdurot aizbāzni, līdz tas bloķējas ap flakona kakliņu.



- Nenoņemiet adaptera iepakojumu līdz 4. un 5. darbībā tiek pievienota šļirce.
- Atkārtojiet iepriekš aprakstītās darbības, lai uz šķīdinātāja flakona novietotu adapteri. Visi ar komplektu nodrošinātie adapteri ir identiski.

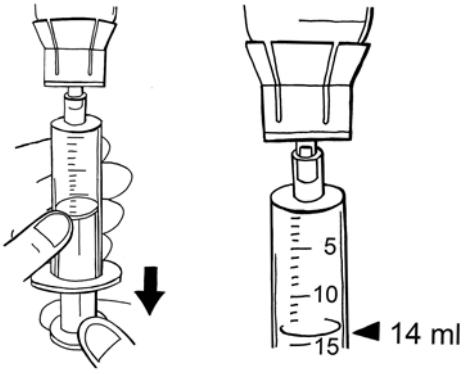
- Ja Jums jālieto otrs pulvera un šķīdinātāja flakons, atkārtojiet iepriekš minētās darbības.

4. darbība: Šķīduma ievilkšana
- Sterilu šļirci izņemiet no iepakojuma.
- Šķīduma flakonam no adaptera noņemiet iepakojumu.

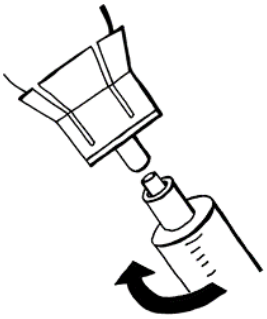


- Adapteri turiet ar vienu roku. Ar otru roku pievienojiet šļirci un nostipriniet to vietā, griežot pulksteņrādītāja virzienā, līdz tas apstājas.

- Visu šķīdinātāja pudeli ar adapteri un šļirci apgrieziet otrādi. Turot to vertikāli, lēni ievelciet 14 ml šķīduma.
  Ja ir redzami gaisa burbulīši, pēc iespējas samaziniet to daudzumu, uzmanīgi uzsitot pa šļirci un, virzuli iestumjot šļircē, piemērojot nelielu spiedienu. Turpiniet piepildīt šļirci ar 14 ml šķīdinātāja.

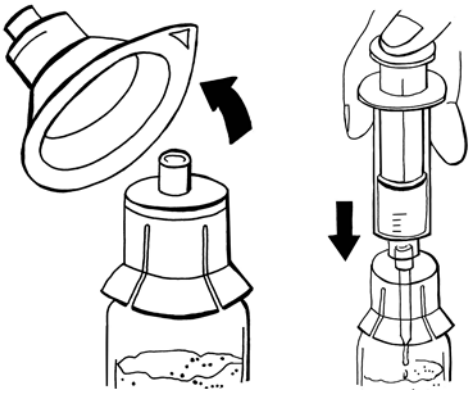


- Šļirci atvienojiet no adaptera, griežot to pretēji pulksteņrādītāja virzienam.

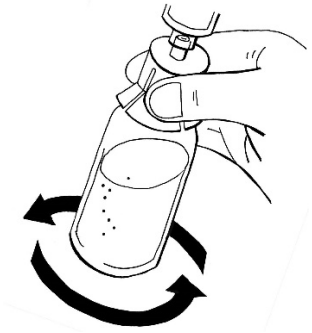


- Atlikušo šķīdumu atstājiet flakonā un izmetiet flakonu.
- Šļirci novietojiet uz darba virsmas, rīkojieties uzmanīgi, lai ar šļirces uzgali nepieskartos ne virsmai, ne citiem priekšmetiem.

5. darbība: Šķīdinātāja pievienošana pulverim un izšķīdināšana
- No pulvera flakona noņemiet iepakojumu.
- Paņemiet 4. darbībā sagatavoto šļirci ar šķīdinātāju.
- Ar otru roku turiet adapteri un pievienojiet šļirci. Šļirci nostipriniet vietā, griežot to pulksteņrādītāja virzienā, līdz tā apstājas.
- Lēnām, ar vienu kustību, lai mazinātu putu veidošanos, šķīdinātāju izstumiet pulvera flakonā.

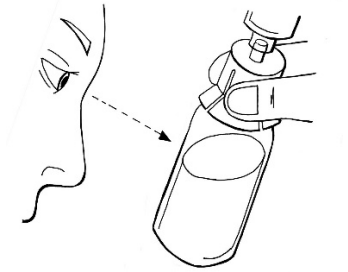


- Šļirci atstājiet uz adaptera un aptuveni pusminūti uzmanīgi apļojiet flakonu. To nedrīkst kratīt. Pēc apļošanas flakonu uz vairākām minūtēm atstājiet uz virsmas līdz šķīdums kļūst dzidrs. Ja flakonā vēl ir neizšķīdis pulveris, atkārtojiet iepriekš veikto procedūru.



- Ja jāsagatavo otrs šķīdums, atkārtojiet 4. un 5. darbības.

6. darbība: pārbaudiet sagatavotos šķīdumus
- Pārbaudiet vai flakonā(-os) pulveris ir pilnīgi izšķīdis un vai virzulis šļircē ir pilnīgi nospiests uz leju.
- Kad pulveris ir izšķīdis, šķīdumam jābūt dzidram un bez krāsas.
- Nelietojiet sagatavoto šķīdumu, ja tas ir duļķains, tajā ir daļiņas vai tas ir mainījis krāsu. Šādā gadījumā sazinieties ar veselības aprūpes speciālistu. Pieņemamas putas nelielā daudzumā.



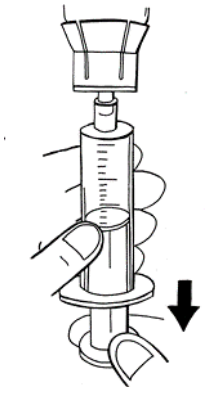
7. darbība: Sagatavotā šķīduma ievilkšana

- Aprēķiniet injicējamā sagatavotā šķīduma daudzumu ml.

Ķermeņa masa	Injicējamā sagatavotā šķīduma daudzums ml
mazāk par 84 kg	ķermeņa masa kg dalīts ar trīs
84 kg un vairāk	28 ml

- Ievelciet sagatavoto šķīdumu, šļirci turot vertikālā stāvoklī. Ja esat sagatavojis:
  - vienu šķīduma flakonu, tilpumu ievelciet atbilstoši aprēķinātajam;
  - divus flakonus un Jūsu ķermeņa masa ir mazāka par 84 kg, ievelciet tādā pat veidā:
    a) 14 ml no pirmā flakona;
    b) no otrā flakona starpību starp aprēķināto tilpumu un 14 ml no pirmā flakona;
  - divus flakonus un Jūsu ķermeņa masa ir 84 kg vai vairāk, katrā šļircē no katra flakona ievelciet 14 ml.

  Ja ir redzami gaisa burbulīši, pēc iespējas samaziniet to daudzumu, uzmanīgi uzsitot pa šļirci un, virzuli iestumjot šļircē, piemērojot nelielu spiedienu. Turpiniet šļirci piepildīt ar nepieciešamo tilpuma daudzumu.



- Vienā šļircē nedrīkst būt vairāk par 14 ml .
- Šļirci(-es) atbloķējiet, griežot tās pretēji pulksteņrādītāja virzienam un izmetiet flakonu(-s) ar adapteri.
- Šļirci(-es) novietojiet uz darba virsmas, rīkojieties uzmanīgi, lai ar šļirces galu nepieskartos virsmai vai citiem priekšmetiem.

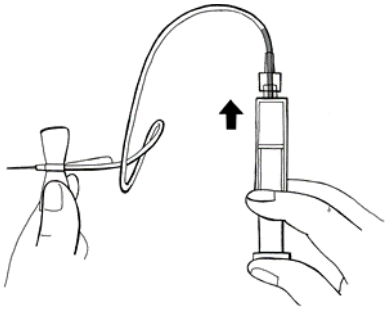
8. darbība: Pārbaudiet sagatavotās šļirces
- Atkārtoti pārbaudiet, vai 7. darbībā sagatavotajās šļircēs ir pareizs tilpums.

Ievadīšana vēnā
Īpaši svarīgi sagatavoto šķīdumu injicēt tieši vēnā, nevis artērijā vai apkārt esošajos audos.
Ruconest šķīdumu injicējiet uzreiz pēc sagatavošanas, vēlams kamēr atrodaties sēdus stāvoklī.

9. darbība: nepieciešamās sastāvdaļas
- Pārbaudiet vai uz darba virsmas atrodas visas nepieciešamās sastāvdaļas:
  - 1 vai 2 šļirces ar sagatavotu šķīdumu;
  - 1 infūzijas komplekts ar 25G adatu;
  - 1 spirta tampons;
  - 1 sterils, neausts tampons;
  - 1 pašlīmējošs plāksteris;
  - 1 žņaugs;
  - 1 plāksteris adatas nostiprināšanai.

10. darbība: infūziju komplekta sagatavošana
- No infūziju komplekta gala noņemiet skrūvējamo vāciņu. Tas ir gals, kur nav adatas.
- Ar vienu roku turiet šo galu, pievienojiet šļirces uzgali un nostipriniet to, griežot to pulksteņrādītāja virzienā līdz tas apstājas.
- Šļirci turiet ar galu vērstu uz augšu. Lēnām piespiediet šļirces virzuli, lai infūziju komplektu

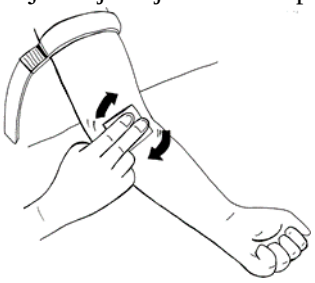
piepildītu ar sagatavoto šķīdumu.



- Pārbaudiet vai šļircē, infūzijas caurulītē vai adatā nav gaisa.

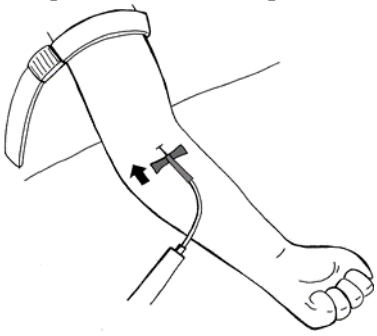
11. darbība: Injekcijas vietas sagatavošana

- Žņaugu novietojiet virs injekcijas vietas, vēlams uz augšdelma vidusdaļas. Lai nospiestu vēnu, savelciet to. To veicinās dūres sažņaugšana.
- Ar otru roku sataustiet atbilstošu vēnu.
- Ar spirta tamponu rūpīgi dezinficējiet injekcijas vietu un pagaidiet līdz āda izžūst.

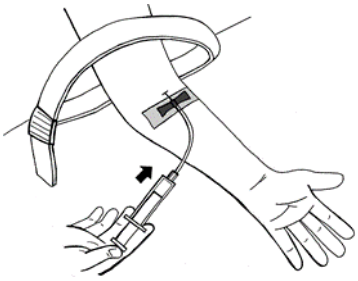


12. darbība: Sagatavotā šķīduma ievadīšana

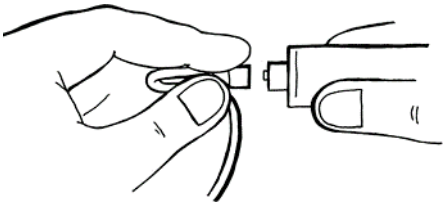
- Noņemiet adatas uzgali.
- Uzmanīgi ievietojiet infūziju komplekta adatu vēnā, plakanākajā iespējamajā leņķī.



- Nostipriniet adatu, pār adatas spārniem uzlīmējot apmēram 7 cm garu plākstera gabalu.
- Uzmanīgi nedaudz atvelciet šļirces virzuli, līdz redzat, ka caurulītē tiek ievilktas asinis, lai pārliecinātos, ka adata ir ievietota vēnā.
- Atlaidiet žņaugu.
- Ja caurulītē nav asinis, izņemiet adatu, atkārtojiet visas darbības sākot no 11. darbības un adatu ievadiet citā vietā.
- Ja caurulītē ir redzamas asinis, šķīdumu lēni injicējiet vēnā kā redzams attēlā. Injicējiet aptuveni 5 minūšu laikā.

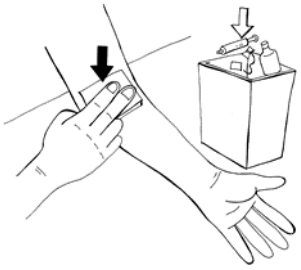


- Ja esat sagatavojis divas šļirces, rīkojieties šādi:
  - lai novērstu atpakaļ plūsmu, infūzijas savienojuma tuvumā pārlociet caurulīti;
  - no infūzijas komplekta izskrūvējiet tukšo šļirci un uzreiz aizvietojiet to ar otru šļirci;



  - atlociet caurulīti un uzmanīgi injicējiet šķīdumu, tāpat kā ar pirmo šļirci.

13. darbība: Pēc ievadīšanas
- Uzmanīgi noņemiet plāksteri, kas adatu tur vietā un adatu izvelciet no vēnas.
- Uzreiz pēc adatas izņemšanas **piespiediet** sterilo tamponu uz dažām minūtēm injekcijas vietai, lai apturētu asiņošanu.



- Pēc tam injekcijas vietai uzlīmējiet pašlīmējošo plāksteri.
- Pār adatu nolociet dzelteno aizsarguzgali.
- Lietoto infūzijas komplektu ar adatu, visu neizlietoto šķīdumu, šļirci un tukšo flakonu iznīciniet atbilstošā medicīnas atkritumu konteinerā jo, ja tos neizmet atbilstoši, iespējams savainot citus. Aprīkojumu nedrīkst lietot atkārtoti.

14. darbība: Ievadīšanas reģistrācija.
Lūdzu, reģistrējiet (piem., Jūsu dienasgrāmatā):
- ievadīšanas datumu un laiku;
- uz pulvera flakona marķējuma norādīto sērijas numuru.

Ja esat lietojis Ruconest vairāk nekā noteikts
Šādā gadījumā sazinieties ar savu ārstu vai tuvāko slimnīcu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ja Jums simptomi kļūst nopietnāki un/ vai parādās izsitumi, kņudēšana, apgrūtināta elpošana vai sejas vai mēles pietūkums, vērsieties pēc medicīniskās palīdzības **nekavējoties. Tas var norādīt uz to, ka Jums ir izveidojusies alerģija pret Ruconest.**

Ārstējot ar Ruconest, var izpausties dažas blakusparādības:
Bieži: var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem
- Slikta dūša

Reti: var ietekmēt 1 no 100 cilvēkiem
- Sāpes vēderā, caureja
- Kņudēšanas sajūta, durstīšanas sajūta vai nejutīgums mutē
- Galvassāpes, reibonis
- Pavājināta pieskāriena sajūta vai sajūtas ādā vai ekstremitātēs
- Rīkles kairinājums
- Nātrene
- Ausu vai to apkārtējo audu pietūkums
- Alerģiskais šoks

Nav zināms: biežums nav zināms
- Hipersensitivitātes reakcijas

Ziņošana par blakusparādībām
Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Ruconest

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes pēc Derīgs līdz un uz flakona marķējuma pēc *EXP*. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.
Pulvera flakonu uzglabāt flakona ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Pirms Ruconest ievadīšanas pulveris jāizšķīdina iepakojumā iekļautajā šķīdinātājā (skat. 3. sadaļu).
Pēc šķīduma sagatavošanas zāles ir jāizlieto nekavējoties.
Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt, ka pēc izšķīdināšanas šķīduma krāsa ir mainījusies vai tas satur sīkas daļiņas. Neliels daudzums putu ir pieļaujams.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Ruconest satur
Pulvera flakons:
- Aktīvā viela ir alfa konestats. Katrā pulvera flakonā ir 2100 vienības (V) alfa konestata. Tas atbilst 2100 vienībām uz 14 ml pēc izšķīdināšanas vai koncentrācijai 150 vienības/ml.
- Citas pulvera sastāvdaļas ir saharoze, nātrija citrāts (E331) un citronskābe.

Šķīdinātāja flakons:
- Šķīdinātājs ir ūdens injekcijām.

Ruconest ārējais izskats un iepakojums

Ruconest ir pieejams kā atsevišķs stikla flakons, kurā ir balts līdz pelēkbalts pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai un viens stikla flakons ar dzidru, bezkrāsainu šķīdinātāju pulvera izšķīdināšanai. Pēc pulvera šķīdināšanas ūdenī injekcijām šķīdums ir dzidrs un bezkrāsains.

Ruconest pieejams ar ievadīšanas komplektu, kas ievietots kartona kastītē, un satur:
- 1 2100 V pulvera flakonu
- 1 20 ml šķīdinātāja flakonu
- 2 flakona adapterus
- 1 šļirci
- 1 infūzijas komplektu ar 35 cm caurulītēm un 25G adatu
- 2 spirta tamponus
- 1 sterilu neaustu tamponu
- 1 pašlīmējošu plāksteri

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:
Pharming Group N.V.
Darwinweg 24
2333 CR Leiden
Nīderlande

Ražotājs:
Pharming Technologies B.V.
Darwinweg 24
2333 CR Leiden
Nīderlande

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē: http://www.ema.europa.eu.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem

DEVAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Devas
Ar ķermeņa masu līdz 84 kg
- Viena intravenoza injekcija, deva 50 V/kg ķermeņa masas.

Ar ķermeņa masu no 84 kg
- Viena intravenoza injekcija, deva 4200 V (divi flakoni).

Vairumā gadījumu akūtas angioedēmas lēkmes ārstēšanai pietiek ar vienu Ruconest devu. Nepietiekamas klīniskās reakcijas gadījumā var ievadīt papildus devu (50 V/kg ķermeņa masas līdz 4200 V).
24 stundu laikā nedrīkst ievadīt vairāk par divām devām.

Devas aprēķināšana

Noteikt pacienta ķermeņa masu.

Ar ķermeņa masu līdz 84 kg
- Pacientiem ar ķermeņa masu līdz 84 kg ievadāmo zāļu daudzumu aprēķina, izmantojot šeit norādīto formulu:

$$\textbf{Ievadāmais daudzums (ml)} = \frac{\textbf{ķermeņa masa (kg) reiz 50 (V/kg)}}{\textbf{150 (V/ml)}} = \frac{\textbf{ķermeņa masa (kg)}}{\textbf{3}}$$

Ar ķermeņa masu no 84 kg
- Pacientiem ar ķermeņa masu no 84 kg ievadāmais daudzums ir 28 ml, kas atbilst 4200 V (2 flakoni).

Izšķīdiniet *katru flakonu* 14 ml ūdenī injekcijām (skatīt apakšpunktu par pagatavošanu).
Pagatavotais šķīdums katrā flakonā satur 2100 V alfa konestata ar koncentrāciju 150 V/ml.

Nepieciešamo sagatavotā šķīduma daudzumu ievada lēnas, aptuveni 5 minūtes ilgas, intravenozas injekcijas veidā.

ĪPAŠI NORĀDĪJUMI ATKRITUMU LIKVIDĒŠANAI UN CITĀM DARBĪBĀM

Sagatavošana un lietošana
Katrs Ruconest flakons ir paredzēts vienreizējai lietošanai.
Ruconest paredzēts ievadīšanai intravenozi pēc izšķīdināšanas ūdenī injekcijām. Šķīduma pagatavošanai, kombinēšanai un maisīšanai ir jāizmanto aseptiski paņēmieni.

Pagatavošana
1. Katrs Ruconest flakons (2100 V) ir jāizšķīdina 14 ml ūdenī injekcijām.
2. Dezinficējiet pulvera un šķīdinātāja flakonu gumijas aizbāžņus, uz katra flakona novietojiet flakona adapteri, līdz tas savienojas ar flakona kakliņu.
3. Šļirci savienojiet ar šķīdinātāja flakona adapteri un grieziet pulksteņrādītāja virzienā līdz tas tiek bloķēts. Ievelciet 14 ml šķīdinātāja. Šļirci atvienojiet no adaptera, griežot to pretēji pulksteņrādītāja virzienam, un iznīciniet flakonu ar adapteri.
4. Šļirci ar šķīdinātāju pievienojiet pulvera flakonam un grieziet pulksteņrādītāja virzienā līdz tas tiek bloķēts. Ūdeni injekcijām pievieno lēnām, lai izvairītos no spēcīgas iedarbības uz pulveri, un lēnām samaisa, lai samazinātu šķīduma putošanos.
5. Pagatavotajā šķīdumā ir 150 V/ml alfa konestata, un šķīdums pēc izskata ir dzidrs un bezkrāsains. Pagatavotais šķīdums katrā flakonā ir vizuāli jāpārbauda, lai konstatētu sīkās daļiņas un krāsas izmaiņas. Šķīdumu, kurā ir redzamas sīkās daļiņas vai kuram ir izmainīta krāsa, lietot nedrīkst. Pieļaujams neliels daudzums putu. Zāles ir jāizlieto nekavējoties.

Ievadīšana
1. Ievelciet nepieciešamo daudzumu sagatavotā šķīduma. Nekādā gadījumā nedrīkst vienā šļircē ievilkt vairāk par 14 ml. Atbloķējiet šļirci(-es), griežot to(-ās) pretēji pulksteņrādītāja virzienam, un likvidējiet flakonu ar adapteri.
2. Infūzijas komplektu pievienojiet šļircei un pagrieziet to pulksteņrādītāja virzienā līdz tā tiek bloķēta. Šļirci turiet ar augšupvērstu galu un lēnām piespiediet virzuli, lai infūzijas komplektu piepildītu ar šķīdumu.
3. Injekcijas vietu dezinficējiet ar spirta tamponu. No infūzijas komplekta adatas noņemiet adatas uzgali un adatu uzmanīgi ievietojiet vēnā.
4. Pārliecinieties, ka žņaugs ir atlaists. Šķīdumu lēnām injicējiet vēnā — injekcijai jāilgst aptuveni 5 minūtes.
5. Ja tika sagatavotas divas šļirces, novērsiet atpakaļ plūsmu, pārlokot caurulīti, tukšo šļirci atskrūvējiet no infūzijas komplekta (pretēji pulksteņrādītāja virzienam) un nekavējoties

nomainiet to ar otru šļirci. Lēnām injicējiet otrās šļirces šķīdumu.

Iznīcināšana
Izlietoto infūzijas komplektu ar adatu, visu neizlietoto šķīdumu, šļirci un tukšo flakonu, lūdzu, droši iznīciniet, izmantojot atbilstošus medicīnas atkritumu konteinerus, jo, ja šie materiāli netiek iznīcināti atbilstoši, tie var kaitēt citiem cilvēkiem.
Aprīkojumu nedrīkst lietot atkārtoti.