

ANEXO 1

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ruconest 2100 Unidades pó para solução injetável.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um frasco para injetáveis contém 2100 unidades de conestatale alfa, correspondentes a 2100 unidades por 14 ml após a reconstituição, ou a uma concentração de 150 unidades/ml.

Conestatale alfa é um análogo recombinante do inibidor da C1-esterase humano (rhC1-INH) produzido por tecnologia de ADN recombinante no leite de coelhos transgênicos.

1 unidade de atividade de conestatale alfa é definida como o equivalente da atividade de inibição da C1-esterase presente em 1 ml de um *pool* de plasma normal.

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Cada frasco contém aproximadamente 19,5 mg de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para solução injetável.

Pó branco a esbranquiçado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Ruconest é indicado para o tratamento de episódios agudos de angioedema em doentes adultos, adolescentes e crianças (de idade igual ou superior a 2 anos) com angioedema hereditário (AEH) devido a deficiência do inibidor da C1-esterase.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Ruconest deve ser iniciado sob a orientação e supervisão de um médico com experiência no diagnóstico e tratamento de angioedema hereditário.

Posologia em adultos, adolescentes e crianças com mais de 2 anos

Peso corporal inferior a 84 kg

- Uma injeção intravenosa de 50 U/kg de peso corporal.

Peso corporal igual ou superior a 84 kg

- Uma injeção intravenosa de 4200 U (2 frascos para injetáveis).

Na maioria dos casos, uma única dose de Ruconest é suficiente para tratar um episódio agudo de angioedema.

Em caso de resposta clínica insuficiente, poderá administrar-se uma dose adicional (50 U/kg de peso corporal até 4200 U), à discrição do médico (ver secção 5.1).

- Em adultos e adolescentes, poderá ser administrada uma dose adicional se o doente não tiver respondido adequadamente à dose inicial após 120 minutos.
- Em crianças, poderá ser administrada uma dose adicional se o doente não tiver respondido adequadamente à dose inicial após 60 minutos.

Não devem ser administradas mais de duas doses em 24 horas.

Cálculo da dose

Determine o peso corporal do doente.

Peso corporal inferior a 84 kg

- No caso de doentes com um peso corporal inferior a 84 kg, calcule o volume a administrar de acordo com a fórmula seguinte:

$$\text{Volume a administrar (ml)} = \frac{\text{Peso corporal (kg)} \times 50 \text{ (U/kg)}}{150 \text{ (U/ml)}} = \frac{\text{Peso corporal (kg)}}{3}$$

Peso corporal igual ou superior a 84 kg

- No caso de doentes com um peso igual ou superior a 84 kg, o volume a administrar é de 28 ml, correspondente a 4200 U (2 frascos para injetáveis).

População pediátrica

O Ruconest pode ser utilizado em doentes pediátricos (de idade igual ou superior a 2 anos) com uma dosagem idêntica à dos adultos (50 U/kg de peso corporal).

Não foram estabelecidas a segurança e a eficácia de Ruconest em crianças de idade inferior a 2 anos. Não existem dados clínicos disponíveis.

Idosos (>65 anos de idade)

Os dados sobre doentes com mais de 65 anos de idade são limitados.

Não existe fundamentação que indique que os doentes com mais de 65 anos de idade respondem de forma diferente ao Ruconest.

Compromisso renal

O ajuste da dose em doentes com compromisso renal não é considerado necessário, dado que o conestate alfa não é eliminado pela via renal.

Insuficiência hepática

Não existe qualquer experiência clínica com Ruconest em doentes com insuficiência hepática. A insuficiência hepática poderá prolongar a semivida plasmática do conestate alfa, mas não se pensa que este facto possa constituir uma preocupação clínica. Não pode ser feita qualquer recomendação quanto ao ajuste da dose.

Modo de administração

Via intravenosa.

O Ruconest deve ser administrado por um profissional de saúde.

Para instruções acerca da reconstituição de Ruconest antes da administração, ver secção 6.6.

O volume necessário da solução reconstituída deve ser administrado por meio de injeção intravenosa lenta, com a duração aproximada de 5 minutos.

4.3 Contraindicações

- Alergia a coelhos suspeita ou conhecida (ver secção 4.4)
- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

O conestate alfa é derivado de leite de coelhos transgênicos e contém vestígios de proteína de coelho. Antes do início do tratamento com Ruconest, os doentes devem ser questionados acerca de uma exposição anterior a coelhos e quanto a sinais e sintomas sugestivos de uma reação alérgica.

Não é possível excluir reações de hipersensibilidade e pode ter sintomas semelhantes aos episódios de angioedema. Todos os doentes devem ser atentamente monitorizados e cuidadosamente observados quanto a quaisquer sintomas de hipersensibilidade durante e após o período de administração. Os doentes devem ser informados quanto aos sinais precoces de hipersensibilidade, por exemplo, erupção cutânea, urticária generalizada, sensação de aperto no peito, sibilos (assobios), hipotensão e anafilaxia. Caso estes sintomas ocorram depois da administração, devem avisar o médico.

Em caso de reações anafiláticas ou choque, deve administrar-se tratamento médico de emergência. Apesar de a reatividade cruzada entre o leite de vaca e o leite de coelho ser considerada improvável, não pode ser excluída a possibilidade de uma tal reação cruzada num doente que apresente evidências clínicas de alergia a leite de vaca e o doente deve ser observado no que diz respeito a sinais e sintomas de hipersensibilidade a seguir à administração de Ruconest.

Acontecimentos tromboembólicos

Foram notificados acontecimentos tromboembólicos (TE) arteriais e venosos graves com a dose recomendada de produtos inibidores da C1 esterase derivados do plasma em doentes com fatores de risco conhecidos (por exemplo, sonda vesical de demora, história prévia de trombose, aterosclerose subjacente, uso de contraceptivos orais ou certos androgénios, obesidade mórbida, imobilidade). Doentes com fatores de risco conhecidos devem ser monitorizados de perto.

Sódio

Cada frasco para injetáveis contém 19.5 mg de sódio. Esta informação deve ser tida em consideração em doentes com ingestão controlada de sódio.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação.

A literatura científica indica a existência de uma interação do ativador do plasminogénio tecidual (tPA) com medicamentos contendo C1-INH. O Ruconest não deve ser administrado em conjunto com tPA.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez e amamentação

Não existe qualquer experiência do uso de Ruconest em mulheres grávidas ou a amamentar.

Um estudo em animais revelou toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). O Ruconest não é recomendado durante a gravidez ou a amamentação, a não ser que o médico responsável considere que os seus benefícios são superiores aos possíveis riscos.

Fertilidade

Não existem dados acerca dos efeitos do Ruconest sobre a fertilidade masculina ou feminina.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Com base no perfil farmacológico e de reações adversas conhecido do Ruconest, não se esperam efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Foram notificadas dores de cabeça, vertigens e tonturas na sequência da utilização de Ruconest. No entanto, estes sintomas também podem ocorrer em resultado de um episódio de AEH. Os doentes devem ser aconselhados a não conduzir e a não utilizar máquinas caso tenham dores de cabeça, vertigens ou tonturas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Foi observado um caso de hipersensibilidade em ensaios clínicos com Ruconest. A reação adversa mais comum observada após a administração de Ruconest são náuseas.

Lista tabular das reações adversas

O quadro apresentado abaixo mostra as reações adversas notificadas com Ruconest no tratamento de episódios agudos de AEH nos estudos clínicos e vigilância pós-comercialização.

Em estudos clínicos, a incidência das reações adversas foi semelhante para todos os grupos de doses, não tendo aumentado com administrações repetidas.

A frequência das reações adversas indicadas em baixo foi definida de acordo com a seguinte convenção:

Muito frequentes ($\geq 1/10$),

Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$),

Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$),

Raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$),

Muito raros ($< 1/10.000$),

Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Classes de sistemas de órgãos	Reação adversa	Frequência
Doenças do sistema nervoso	Dor de cabeça	Pouco frequente
	Vertigens	Pouco frequente
	Hipoestesia	Pouco frequente
	Tonturas	Pouco frequente
Afeções do ouvido e do labirinto	Inchaço auricular	Pouco frequente
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Irritação da garganta	Pouco frequente
Doenças gastrointestinais	Náuseas	Frequente
	Diarreia	Pouco frequente
	Desconforto abdominal	Pouco frequente
	Parestesia oral	Pouco frequente
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Urticária	Pouco frequente
Doenças do sistema imunitário	Anafilaxia*	Pouco frequente
	Reações de hipersensibilidade*	Desconhecido

*São encontradas mais informações na secção 4.4

População pediátrica

No programa de desenvolvimento clínico, 37 crianças e adolescentes (entre os 5 e os 17 anos) com AEH obtiveram tratamento para 124 episódios agudos de angioedema. A frequência, o tipo e a gravidade das reações adversas em crianças e adolescentes foram semelhantes aos dos adultos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Não existem dados clínicos relativos à sobredosagem.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: outros agentes hematológicos, medicamentos utilizados no angioedema hereditário, código ATC: B06AC04.

A proteína plasmática C1-INH é a principal reguladora da ativação dos sistemas de contacto e complemento *in vivo*. Os doentes com AEH apresentam uma deficiência heterozigótica da proteína plasmática C1-INH. Por esse motivo, podem sofrer de uma ativação descontrolada dos sistemas de contacto e complemento, com a formação de mediadores de inflamação, que clinicamente se manifesta pela ocorrência de episódios agudos de angioedema.

O conestata alfa, um inibidor recombinante da esterase do componente 1 (C1) do complemento humano (rhC1-INH)), é um análogo do C1-INH humano obtido a partir do leite de coelhos que expressam o gene que codifica o C1-INH humano. A sequência de aminoácidos do conestata alfa é idêntica à do C1-INH endógeno.

O C1-INH exerce um efeito inibidor sobre várias proteases (proteases-alvo) dos sistemas de contacto e complemento. O efeito do conestata alfa sobre as seguintes proteases-alvo foi avaliado *in vitro*: proteínas C1 ativadas, calicreína, fator XIIa e fator XIa. As cinéticas de inibição foram comparáveis às observadas para o C1-INH derivado do plasma humano.

O componente do complemento (proteína) C4 é um substrato das proteínas C1 ativadas. Os doentes com AEH apresentam níveis baixos de C4 na circulação. Tal como acontece com a C1-INH derivada do plasma, os efeitos farmacodinâmicos do conestata alfa sobre a C4, a níveis de atividade plasmática de C1-INH superiores a 0,7 U/ml, o limite inferior do intervalo de concentração normal, revelam uma reposição dependente da dose da homeostase do complemento em doentes com AEH. Nos doentes com AEH, o Ruconest a uma dose de 50 U/kg aumenta o nível de atividade plasmática de C1-INH para valores superiores a 0,7 U/ml durante aproximadamente 2 horas (ver secção 5.2).

A eficácia e segurança de Ruconest no tratamento de episódios agudos de angioedema em doentes adultos e adolescentes com AEH foram avaliadas em dois estudos aleatorizados em dupla ocultação controlados por placebo e em quatro estudos clínicos abertos. As doses avaliadas nos estudos clínicos variaram entre um único frasco para injetáveis de 2100 U (correspondentes a 18-40 U/kg) e 50 e 100 U/kg. A eficácia do Ruconest no tratamento de episódios agudos de angioedema foi demonstrada pela diminuição significativa do tempo até ao início do alívio dos sintomas, do tempo até aos sintomas mínimos e pela diminuição no número de fracassos terapêuticos. O quadro que se apresenta de seguida mostra os resultados (parâmetros de avaliação final primário e secundário) dos dois ensaios aleatorizados e controlados:

Estudo	Tratamento	Tempo (minutos) até ao início do alívio mediana (IC de 95 %)	Tempo (minutos) até aos sintomas mínimos mediana (IC de 95 %)
C1 1205 RCT	100 U/kg n =13	68 (62, 132) p = 0,001	245 (125, 270) p = 0,04
	50 U/kg n =12	122 (72, 136) p < 0,001	247 (243, 484)
	Soro fisiológico 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
	Soro fisiológico	508 (70, 720)	1440 (720, 2885)

	n =16		
--	-------	--	--

Os resultados dos estudos abertos foram consistentes com as observações acima referidas, apoiando a utilização repetida de Ruconest no tratamento de episódios subsequentes de angioedema.

Nos ensaios aleatorizados e controlados, 39/41 (95%) dos doentes tratados com Ruconest atingiram um tempo até ao início do alívio nas primeiras 4 horas. Num estudo aberto, 146/151 (97%) episódios tratados com uma dose única de 50 U/kg atingiram um tempo até ao início do alívio nas primeiras 4 horas. Uma dose adicional de 50 U/kg foi administrada em 17/168 (10%) episódios.

População pediátrica

Crianças

Num estudo aberto com 20 crianças com AEH (entre os 5 e os 14 anos), 64/67 (96%) dos episódios tratados com uma dose única de 50 U/kg atingiram o início do alívio dentro de 4 horas. Uma dose adicional de 50 U/kg foi administrada em 3/73 (4%) episódios.

Adolescentes

Dez adolescentes com AEH (13 a 17 anos de idade) foram tratados com 50 U/kg relativamente a 27 episódios agudos de angioedema, e sete adolescentes (16 a 17 anos de idade) com 2100 U relativamente a 24 episódios agudos de angioedema.

Os resultados de eficácia e segurança em crianças e adolescentes foram consistentes com os dos adultos.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Distribuição

Não foram realizados estudos formais de distribuição. O volume de distribuição de conestate alfa foi de aproximadamente 3 L, comparável com o volume do plasma.

Biotransformação e eliminação

Com base em dados de animais, o conestate alfa é eliminado da circulação através do fígado, por meio de endocitose mediada por recetor seguida por hidrólise/degradação completa.

Após a administração de Ruconest (50 U/kg) a doentes com AEH assintomáticos, foi observada uma C_{max} de 1,36 U/ml. A semivida de eliminação do conestate alfa é de aproximadamente 2 horas.

Excreção

Não há lugar a excreção, dado que o conestate alfa é eliminado da circulação por meio de endocitose mediada por recetor seguida por hidrólise/degradação completa no fígado.

População pediátrica

Crianças

Após a administração de uma dose de conestate alfa de 50 U/kg, um total de 18/20 crianças apresentou concentrações de C1-INH funcional >70% comparativamente ao normal (o limite inferior do intervalo de concentração normal) após 5 minutos e/ou 2/4 horas após a administração da dose. A média aritmética funcional do C1-INH C_{max} para o primeiro episódio foi de 123% comparativamente ao normal (intervalo de 62% a 168%) e a do AUC_{0-3} foi de 171% comparativamente ao normal (intervalo de 95% a 244%).

Um modelo populacional de PK mostrou que uma dose de 50 U/kg atingirá concentrações de C1-INH funcional 70% superiores ao normal em 96% das crianças entre os 2 e os 13 anos e em 90,5% das crianças entre os 2 e os 5 anos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados pré-clínicos não revelam qualquer preocupação de segurança quanto ao uso de conestate alfa em

seres humanos, segundo estudos de farmacologia de segurança, toxicidade de dose única, toxicidade subcrônica de duas semanas e tolerância local realizados em várias espécies animais, incluindo ratos, cães, coelhos e macacos cynomolgus. Não se prevê a existência de potencial genotóxico e carcinogénico.

Estudos embriofetais em ratos e coelhos: foram administradas doses únicas diárias de veículo ou 625 U/kg/administração de conestate alfa, por via intravenosa, a ratos e coelhos acasalados. No estudo com ratos, não se observaram fetos com malformações no grupo de conestate alfa, nem no grupo de controlo. Num estudo de embriotoxicidade em coelhos, verificou-se o aumento da incidência de malformações ao nível dos vasos cardíacos fetais (1,12% no grupo de tratamento *versus* 0,03% em controlos históricos) nos animais que receberam conestate alfa.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Sacarose
Citrato de sódio (E331)
Ácido cítrico

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

4 anos.

Solução reconstituída

A estabilidade química e física durante a utilização após a diluição foi demonstrada durante 24 horas quando conservado entre 5°C e 25°C. De um ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado de imediato. Se não for utilizado de imediato, os tempos e as condições de conservação antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e, normalmente, não devem ser superiores a 24 horas a temperaturas entre 2°C e 8°C, a não ser que a reconstituição tenha decorrido em condições assépticas controladas e validadas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

2100 unidades de conestate alfa pó num frasco para injetáveis de 25 ml (vidro tipo 1) com rolha (borracha de clorobutilo siliconizada) e selo destacável (alumínio e plástico colorido).
Embalagem de 1.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Cada frasco para injetáveis de Ruconest destina-se a uma utilização única.
Deverá usar-se uma técnica asséptica para a reconstituição, combinação e mistura das soluções.

Reconstituição

Cada frasco para injetáveis de Ruconest (2100 U) deve ser reconstituído com 14 ml de água para preparações injetáveis. A água para preparações injetáveis deve ser adicionada lentamente para evitar o impacto forte sobre o pó, devendo agitar-se a solução lentamente para minimizar a formação de espuma. A solução reconstituída contém 150 U/ml de conestate alfa e apresenta-se na forma de solução transparente e incolor.

A solução reconstituída em cada frasco para injetáveis deve ser inspecionada visualmente para detetar a presença de partículas e descoloração. Uma solução que apresente partículas ou descoloração não deve ser utilizada. O medicamento deve ser utilizado de imediato (ver secção 6.3).

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pharming Group N.V.
Darwinweg 24
2333 CR Leiden
Países Baixos

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/10/641/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 28 de outubro de 2010
Data da última renovação: 18 de setembro de 2015

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ruconest 2100 Unidades pó e solvente para solução injetável.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Frasco para injetáveis com o pó

Um frasco para injetáveis contém 2100 unidades de conestatale alfa, correspondentes a 2100 unidades por 14 ml após a reconstituição, ou a uma concentração de 150 unidades/ml.

Conestatale alfa é um análogo recombinante do inibidor da C1-esterase humano (rhC1-INH) produzido por tecnologia de ADN recombinante no leite de coelhos transgênicos.

1 unidade de atividade de conestatale alfa é definida como o equivalente da atividade de inibição da C1-esterase presente em 1 ml de um *pool* de plasma normal.

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Cada frasco para injetáveis com o pó contém aproximadamente 19,5 mg de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó e solvente para solução injetável.

Pó branco a esbranquiçado.

O solvente é um líquido transparente e incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Ruconest é indicado para o tratamento de episódios agudos de angioedema em doentes adultos, adolescentes e crianças (de idade igual ou superior a 2 anos) com angioedema hereditário (AEH) devido a deficiência do inibidor da C1-esterase.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Ruconest deve ser iniciado sob a orientação e supervisão de um médico com experiência no diagnóstico e tratamento de angioedema hereditário.

Posologia em adultos, adolescentes e crianças com mais de 2 anos

Peso corporal inferior a 84 kg

- Uma injeção intravenosa de 50 U/kg de peso corporal.

Peso corporal igual ou superior a 84 kg

- Uma injeção intravenosa de 4200 U (2 frascos para injetáveis).

Na maioria dos casos, uma única dose de Ruconest é suficiente para tratar um episódio agudo de angioedema.

Em caso de resposta clínica insuficiente, poderá administrar-se uma dose adicional (50 U/kg de peso corporal até 4200 U) (ver secção 5.1).

- Em adultos e adolescentes, poderá ser administrada uma dose adicional se o doente não tiver respondido adequadamente à dose inicial após 120 minutos.
- Em crianças, poderá ser administrada uma dose adicional se o doente não tiver respondido adequadamente à dose inicial após 60 minutos.

Não devem ser administradas mais de duas doses em 24 horas.

Cálculo da dose

Determine o peso corporal do doente.

Peso corporal inferior a 84 kg

- No caso de doentes com um peso corporal inferior a 84 kg, calcule o volume a administrar de acordo com a fórmula seguinte:

$$\text{Volume a administrar (ml)} = \frac{\text{Peso corporal (kg)} \times 50 \text{ (U/kg)}}{150 \text{ (U/ml)}} = \frac{\text{Peso corporal (kg)}}{3}$$

Peso corporal igual ou superior a 84 kg

- No caso de doentes com um peso igual ou superior a 84 kg, o volume a administrar é de 28 ml, correspondente a 4200 U (2 frascos para injetáveis).

População pediátrica

O Ruconest pode ser utilizado em doentes pediátricos (de idade igual ou superior a 2 anos) com uma dosagem idêntica à dos adultos (50 U/kg de peso corporal).

Não foram estabelecidas a segurança e a eficácia de Ruconest em crianças de idade inferior a 2 anos. Não existem dados clínicos disponíveis.

Idosos (>65 anos de idade)

Os dados sobre doentes com mais de 65 anos de idade são limitados.

Não existe fundamentação que indique que os doentes com mais de 65 anos de idade respondem de forma diferente ao Ruconest.

Compromisso renal

O ajuste da dose em doentes com compromisso renal não é considerado necessário, dado que o conestate alfa não é eliminado pela via renal.

Insuficiência hepática

Não existe qualquer experiência clínica com Ruconest em doentes com insuficiência hepática. A insuficiência hepática poderá prolongar a semivida plasmática do conestate alfa, mas não se pensa que este facto possa constituir uma preocupação clínica. Não pode ser feita qualquer recomendação quanto ao ajuste da dose.

Modo de administração

Via intravenosa.

O Ruconest terá de ser administrado por um profissional de saúde até que o doente (ou o prestador de cuidados) adquira competência para fazer a administração após ter recebido a formação adequada e com a concordância do profissional de saúde.

Para instruções acerca da reconstituição de Ruconest antes da administração, ver secção 6.6.

O volume necessário da solução reconstituída deve ser administrado por meio de injeção intravenosa lenta, com a duração aproximada de 5 minutos.

4.3 Contraindicações

- Alergia a coelhos suspeita ou conhecida (ver secção 4.4)
- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

O conestate alfa é derivado de leite de coelhos transgénicos e contém vestígios de proteína de coelho. Antes do início do tratamento com Ruconest, os doentes devem ser questionados acerca de uma exposição anterior a coelhos e quanto a sinais e sintomas sugestivos de uma reação alérgica.

Não é possível excluir reações de hipersensibilidade e pode ter sintomas semelhantes aos episódios de angioedema. Todos os doentes devem ser atentamente monitorizados e cuidadosamente observados quanto a quaisquer sintomas de hipersensibilidade durante e após o período de administração. Os doentes devem ser informados quanto aos sinais precoces de hipersensibilidade, por exemplo, erupção cutânea, urticária generalizada, sensação de aperto no peito, sibilos (assobios), hipotensão e anafilaxia. Caso estes sintomas ocorram depois da administração, devem avisar o médico.

Em caso de reações anafiláticas ou choque, deve administrar-se tratamento médico de emergência.

Apesar de a reatividade cruzada entre o leite de vaca e o leite de coelho ser considerada improvável, não pode ser excluída a possibilidade de uma tal reação cruzada num doente que apresente evidências clínicas de alergia a leite de vaca e o doente deve ser observado no que diz respeito a sinais e sintomas de hipersensibilidade a seguir à administração de Ruconest.

Acontecimentos tromboembólicos

Foram notificados acontecimentos tromboembólicos (TE) arteriais e venosos graves com a dose recomendada de produtos inibidores da C1 esterase derivados do plasma em doentes com fatores de risco conhecidos (por exemplo, sonda vesical de demora, história prévia de trombose, aterosclerose subjacente, uso de contraceptivos orais ou certos androgénios, obesidade mórbida, imobilidade). Doentes com fatores de risco conhecidos devem ser monitorizados de perto.

Sódio

Cada frasco para injetáveis contém 19.5 mg de sódio. Esta informação deve ser tida em consideração em doentes com ingestão controlada de sódio.

Tratamento domiciliário e autoadministração

Os dados sobre a utilização domiciliária deste medicamento ou a sua autoadministração são limitados. Os riscos potenciais associados ao tratamento domiciliário estão relacionados com a administração propriamente dita, bem como com a gestão das reações adversas, em particular a hipersensibilidade. A decisão quanto à utilização do tratamento domiciliário para cada doente individual deve ser tomada pelo médico assistente, que deve assegurar que é dada a formação adequada e que a sua utilização é revista periodicamente.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação.

A literatura científica indica a existência de uma interação do ativador do plasminogénio tecidual (tPA) com medicamentos contendo C1-INH. O Ruconest não deve ser administrado em conjunto com tPA.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez e amamentação

Não existe qualquer experiência do uso de Ruconest em mulheres grávidas ou a amamentar.

Um estudo em animais revelou toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). O Ruconest não é recomendado durante a gravidez ou a amamentação, a não ser que o médico responsável considere que os seus benefícios são superiores aos possíveis riscos.

Fertilidade

Não existem dados acerca dos efeitos do Ruconest sobre a fertilidade masculina ou feminina.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Com base no perfil farmacológico e de reações adversas conhecido do Ruconest, não se esperam efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Foram notificadas dores de cabeça, vertigens e tonturas na sequência da utilização de Ruconest. No entanto, estes sintomas também podem ocorrer em resultado de um episódio de AEH. Os doentes devem ser aconselhados a não conduzir e a não utilizar máquinas caso tenham dores de cabeça, vertigens e tonturas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Foi observado um caso de hipersensibilidade em ensaios clínicos com Ruconest. A reação adversa mais comum observada após a administração de Ruconest são náuseas.

Lista tabular das reações adversas

O quadro apresentado abaixo mostra as reações adversas notificadas com Ruconest no tratamento de episódios agudos de AEH nos estudos clínicos e vigilância pós-comercialização.

Em estudos clínicos, a incidência das reações adversas foi semelhante para todos os grupos de doses, não tendo aumentado com administrações repetidas.

A frequência das reações adversas indicadas em baixo foi definida de acordo com a seguinte convenção:

Muito frequentes ($\geq 1/10$),

Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$),

Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$),

Raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$),

Muito raros ($< 1/10.000$),

desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Classes de sistemas de órgãos	Reação adversa	Frequência
Doenças do sistema nervoso	Dor de cabeça	Pouco frequente
	Vertigens	Pouco frequente
	Hipoestesia	Pouco frequente
	Tonturas	Pouco frequente
Afeções do ouvido e do labirinto	Inchaço auricular	Pouco frequente
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Irritação da garganta	Pouco frequente
Doenças gastrointestinais	Náuseas	Frequente
	Diarreia	Pouco frequente
	Desconforto abdominal	Pouco frequente
	Parestesia oral	Pouco frequente
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Urticária	Pouco frequente
Doenças do sistema imunitário	Anafilaxia*	Pouco frequente
	Reações de hipersensibilidade*	Desconhecido

* São encontradas mais informações na secção 4.4

População pediátrica

No programa de desenvolvimento clínico, 37 crianças e adolescentes (entre os 5 e os 17 anos) com AEH obtiveram tratamento para 124 episódios agudos de angioedema. A frequência, o tipo e a gravidade das reações adversas em crianças e adolescentes foram semelhantes aos dos adultos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Não existem dados clínicos relativos à sobredosagem.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: outros agentes hematológicos, medicamentos utilizados no angioedema hereditário, código ATC: B06AC04.

A proteína plasmática C1-INH é a principal reguladora da ativação dos sistemas de contacto e complemento *in vivo*. Os doentes com AEH apresentam uma deficiência heterozigótica da proteína plasmática C1-INH. Por esse motivo, podem sofrer de uma ativação descontrolada dos sistemas de contacto e complemento, com a formação de mediadores de inflamação, que clinicamente se manifesta pela ocorrência de episódios agudos de angioedema.

O conestate alfa, um inibidor recombinante da esterase do componente 1 (C1) do complemento humano (rhC1-INH)), é um análogo do C1-INH humano obtido a partir do leite de coelhos que expressam o gene que codifica o C1-INH humano. A sequência de aminoácidos do conestate alfa é idêntica à do C1-INH endógeno.

O C1-INH exerce um efeito inibidor sobre várias proteases (proteases-alvo) dos sistemas de contacto e complemento. O efeito do conestate alfa sobre as seguintes proteases-alvo foi avaliado *in vitro*: proteínas C1 ativadas, calicreína, fator XIIa e fator XIa. As cinéticas de inibição foram comparáveis às observadas para o C1-INH derivado do plasma humano.

O componente do complemento (proteína) C4 é um substrato das proteínas C1 ativadas. Os doentes com AEH apresentam níveis baixos de C4 na circulação. Tal como acontece com a C1-INH derivada do plasma, os efeitos farmacodinâmicos do conestate alfa sobre a C4, a níveis de atividade plasmática de C1-INH superiores a 0,7 U/ml, o limite inferior do intervalo de concentração normal, revelam uma reposição dependente da dose da homeostase do complemento em doentes com AEH. Nos doentes com AEH, o Ruconest a uma dose de 50 U/kg aumenta o nível de atividade plasmática de C1-INH para valores superiores a 0,7 U/ml durante aproximadamente 2 horas (ver secção 5.2).

A eficácia e segurança de Ruconest no tratamento de episódios agudos de angioedema em doentes adultos e adolescentes com AEH foram avaliadas em dois estudos aleatorizados em dupla ocultação controlados por placebo e em quatro estudos clínicos abertos. As doses avaliadas nos estudos clínicos variaram entre um único frasco para injetáveis de 2100 U (correspondentes a 18-40 U/kg) e 50 e 100 U/kg. A eficácia do Ruconest no tratamento de episódios agudos de angioedema foi demonstrada pela diminuição significativa do tempo até ao início do alívio dos sintomas, do tempo até aos sintomas mínimos e pela diminuição no número de fracassos terapêuticos. O quadro que se apresenta de seguida mostra os resultados (parâmetros de avaliação final primário e secundário) dos dois ensaios aleatorizados e controlados:

Estudo	Tratamento	Tempo (minutos) até ao início do alívio mediana (IC de 95 %)	Tempo (minutos) até aos sintomas mínimos mediana (IC de 95 %)
C1 1205 RCT	100 U/kg n =13	68 (62, 132) p = 0,001	245 (125, 270) p = 0,04
	50 U/kg n =12	122 (72, 136) p < 0,001	247 (243, 484)
	Soro fisiológico 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
	Soro fisiológico n =16	508 (70, 720)	1440 (720, 2885)

Os resultados dos estudos abertos foram consistentes com as observações acima referidas, apoiando a utilização repetida de Ruconest no tratamento de episódios subsequentes de angioedema.

Nos ensaios aleatorizados e controlados, 39/41 (95%) dos doentes tratados com Ruconest atingiram um tempo até ao início do alívio nas primeiras 4 horas. Num estudo aberto, 146/151 (97%) episódios tratados com uma dose única de 50 U/kg atingiram um tempo até ao início do alívio nas primeiras 4 horas. Uma dose adicional de 50 U/kg foi administrada em 17/168 (10%) episódios.

População pediátrica Crianças

Num estudo aberto com 20 crianças com AEH (entre os 5 e os 14 anos), 64/67 (96%) dos episódios tratados com uma dose única de 50 U/kg atingiram o início do alívio dentro de 4 horas. Uma dose adicional de 50 U/kg foi administrada em 3/73 (4%) episódios.

Adolescentes

Dez adolescentes com AEH (13 a 17 anos de idade) foram tratados com 50 U/kg relativamente a 27 episódios agudos de angioedema, e sete adolescentes (16 a 17 anos de idade) com 2100 U relativamente a 24 episódios agudos de angioedema.

Os resultados de eficácia e segurança em crianças e adolescentes foram consistentes com os dos adultos.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Distribuição

Não foram realizados estudos formais de distribuição. O volume de distribuição de conestate alfa foi de aproximadamente 3 L, comparável com o volume do plasma.

Biotransformação e eliminação

Com base em dados de animais, o conestate alfa é eliminado da circulação através do fígado, por meio de endocitose mediada por recetor seguida por hidrólise/degradação completa.

Após a administração de Ruconest (50 U/kg) a doentes com AEH assintomáticos, foi observada uma C_{max} de 1,36 U/ml. A semivida de eliminação do conestate alfa é de aproximadamente 2 horas.

Excreção

Não há lugar a excreção, dado que o conestate alfa é eliminado da circulação por meio de endocitose mediada por recetor seguida por hidrólise/degradação completa no fígado.

População pediátrica

Crianças

Após a administração de uma dose de conestate alfa de 50 U/kg, um total de 18/20 crianças apresentou concentrações de C1-INH funcional >70% comparativamente ao normal (o limite inferior do intervalo de concentração normal) após 5 minutos e/ou 2/4 horas após a administração da dose. A média aritmética funcional do C1-INH C_{max} para o primeiro episódio foi de 123% comparativamente ao normal (intervalo de 62% a 168%) e a do AUC_{0-3} foi de 171% comparativamente ao normal (intervalo de 95% a 244%).

Um modelo populacional de PK mostrou que uma dose de 50 U/kg atingirá concentrações de C1-INH funcional 70% superiores ao normal em 96% das crianças entre os 2 e os 13 anos e em 90,5% das crianças entre os 2 e os 5 anos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados pré-clínicos não revelam qualquer preocupação de segurança quanto ao uso de conestate alfa em seres humanos, segundo estudos de farmacologia de segurança, toxicidade de dose única, toxicidade subcrónica de duas semanas e tolerância local realizados em várias espécies animais, incluindo ratos, cães, coelhos e macacos cynomolgus. Não se prevê a existência de potencial genotóxico e carcinogénico.

Estudos embrionofetais em ratos e coelhos: foram administradas doses únicas diárias de veículo ou 625 U/kg/administração de conestate alfa, por via intravenosa, a ratos e coelhos acasalados. No estudo com ratos, não se observaram fetos com malformações no grupo de conestate alfa, nem no grupo de controlo. Num estudo de embriotoxicidade em coelhos, verificou-se o aumento da incidência de malformações ao nível dos vasos cardíacos fetais (1,12% no grupo de tratamento *versus* 0,03% em controlos históricos) nos animais que receberam conestate alfa.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Frasco para injetáveis com o pó:

Sacarose

Citrato de sódio (E331)

Ácido cítrico

Frasco para injetáveis com o solvente:

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

4 anos.

Solução reconstituída

A estabilidade química e física durante a utilização após a diluição foi demonstrada durante 24 horas quando conservado entre 5°C e 25°C. De um ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado de imediato. Se não for utilizado de imediato, os tempos e as condições de conservação antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e, normalmente, não devem ser superiores a 24 horas a temperaturas entre 2°C e 8°C, a não ser que a reconstituição tenha decorrido em condições assépticas controladas e validadas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Frasco para injetáveis com o pó:

Não conservar acima de 25°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Frasco para injetáveis com o solvente:

Não conservar acima de 25°C.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis com o pó: 2100 unidades de conestata alfa pó num frasco para injetáveis (vidro tipo 1) com rolha (borracha de clorobutilo siliconizada) e selo destacável (alumínio e plástico colorido).

Frasco para injetáveis com o solvente: 20 ml de água para preparações injetáveis num frasco para injetáveis (vidro tipo 1) com rolha (borracha de clorobutilo siliconizada) e selo destacável (alumínio e plástico colorido).

Kit de administração:

- 1 frasco para injetáveis com o pó
- 1 frasco para injetáveis com o solvente
- 2 adaptadores de frasco para injetáveis
- 1 seringa
- 1 conjunto de perfusão com tubo de 35 cm e agulha de 25G
- 2 compressas com álcool
- 1 compressa de não tecido esterilizada

- 1 fita autoadesiva

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Preparação e manuseamento

Cada frasco para injetáveis de Ruconest destina-se a uma utilização única.

Ruconest destina-se a uma administração intravenosa após a reconstituição com água para preparações injetáveis. Deverá usar-se uma técnica assética para a reconstituição, combinação e mistura das soluções.

Reconstituição

1. Cada frasco para injetáveis de Ruconest (2100 U) deve ser reconstituído com 14 ml de solvente.
2. Desinfete as rolhas de borracha dos frascos para injetáveis do pó e do solvente e coloque um adaptador de frasco para injetáveis em cada um dos frascos para injetáveis, do solvente e do pó, até encaixarem no gargalo do frasco.
3. Fixe a seringa ao adaptador do frasco para injetáveis do solvente e rode-a no sentido horário até ficar bloqueada. Retire 14 ml de solvente. Desbloqueie a seringa do adaptador rodando-a no sentido anti-horário e elimine o frasco para injetáveis com o adaptador.
4. Fixe a seringa com o solvente ao adaptador do frasco para injetáveis do pó e rode-a no sentido horário até ficar bloqueada. O solvente deve ser adicionado lentamente para evitar o impacto forte sobre o pó e deve misturar-se lentamente para minimizar a formação de espuma na solução. Deixe a seringa no adaptador. Repita os passos 3 e 4 se precisar de preparar uma segunda solução (para tal irá necessitar de um segundo kit).
5. A solução reconstituída contém 150 U/ml de conestate alfa e tem o aspeto de uma solução transparente e incolor. A solução reconstituída em cada frasco para injetáveis deve ser inspecionada visualmente para detetar a presença de partículas e descoloração. Uma solução que apresente partículas ou descoloração não deve ser utilizada. São aceitáveis pequenas quantidades de espuma. O medicamento deve ser utilizado de imediato (ver secção 6.3).

Administração

1. Retire o volume necessário de solução preparada. Nunca ultrapasse os 14 ml por seringa. Desbloqueie a(s) seringa(s) rodando-a(s) no sentido anti-horário e elimine o frasco para injetáveis com o adaptador.
2. Fixe o conjunto para perfusão à seringa e rode no sentido horário até bloquear. Segure na seringa com a ponta voltada para cima e prima lentamente o êmbolo para encher o conjunto de perfusão com a solução.
3. Desinfete o local da injeção com uma compressa com álcool. Retire a tampa da agulha do conjunto de perfusão e introduza a agulha cuidadosamente na veia.
4. Certifique-se de que o torniquete é retirado. Injete lentamente a solução na veia – injete ao longo de cerca de 5 minutos.
5. Caso sejam preparadas duas seringas: dobre o tubo para prevenir a inversão do fluxo, desenrosque a seringa vazia do conjunto de perfusão (no sentido anti-horário) e substitua-a imediatamente pela segunda seringa. Injete lentamente a solução da segunda seringa.

Eliminação

Elimine em segurança o conjunto de perfusão utilizado com a agulha, qualquer solução não utilizada, a seringa e o frasco para injetáveis vazio num recipiente adequado para resíduos médicos, uma vez que estes materiais poderão ser prejudiciais para outros se não foram eliminados adequadamente. Não reutilize o equipamento.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pharming Group N.V.
Darwinweg 24
2333 CR Leiden
Países Baixos

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/10/641/002

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 28 de outubro de 2010

Data da última renovação: 18 de setembro de 2015

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) da(s) substância(s) ativa(s) de origem biológica

Sanofi Winthrop Industrie
Route d'Avignon
Aramon 30390
França

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela liberação do lote

Pharming Technologies B.V.
Darwinweg 24
2333 CR Leiden
Países Baixos

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da autorização de introdução no mercado (AIM) deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos:

- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).
- **Medidas adicionais de minimização do risco**

Antes do lançamento no mercado do produto em cada estado-membro, o titular da AIM deverá chegar a acordo com a autoridade nacional competente (ANC) sobre o conteúdo e o formato do material educacional.

O titular da AIM deverá garantir que, aquando do lançamento, todos os profissionais de saúde que se espera que venham a prescrever Ruconest recebem um conjunto de material educacional.

O material educacional deve conter o seguinte:

- Resumo das Características do Medicamento e Folheto Informativo relativos ao Ruconest,
- Material educacional para o profissional de saúde,
- Material educacional para os não profissionais de saúde.
- Diário a fornecer aos doentes antes de lhes ser administrado Ruconest.
- Cópias do cartão do doente para fornecer aos doentes antes da administração de Ruconest.

O material educacional para o profissional de saúde deve incluir informação sobre os seguintes elementos-chave:

- O tratamento com Ruconest deve ser iniciado sob a orientação e supervisão de um médico com experiência no diagnóstico e tratamento de angioedema hereditário.
- Os doentes tratados com Ruconest devem ser monitorizados em relação a sinais e sintomas clínicos de hipersensibilidade durante a administração. O tratamento médico de emergência deverá estar imediatamente disponível e ser administrado em caso de reações anafiláticas ou choque.
- O Ruconest é derivado de leite de coelhos transgénicos e contém vestígios de proteínas de coelho (Impurezas Relacionadas com o Hospedeiro, IRH).
- O Ruconest está contraindicado em todos os doentes com alergia suspeita ou conhecida a coelhos.
- Os doentes com evidência clínica de alergia a leite de vaca poderão ter anticorpos com reação cruzada com as impurezas derivadas do leite de coelho que podem existir no Ruconest.
- Os doentes devem ser informados sobre os sinais precoces de hipersensibilidade, incluindo urticária, urticária generalizada, sensação de aperto no peito, sibilos (assobios), hipotensão e anafilaxia, devendo informar o médico caso estes sintomas ocorram.
- Existe o risco potencial de uma reação de hipersensibilidade de tipo III mediada pelo complexo imune, devido à formação de anticorpos dirigidos contra as IRH. Conselhos sobre o programa de testes laboratoriais imunológicos para a deteção destes anticorpos, no seguimento de suspeita de doença mediada pelo complexo imune, bem como sobre os procedimentos a seguir para a colheita e o envio de uma amostra de sangue para o laboratório central da empresa. Este teste deve ser realizado gratuitamente.
- O risco de formação de anticorpos anti-C1-INH e, por conseguinte, o risco potencial de formação de anticorpos neutralizadores. Conselhos sobre o programa de testes laboratoriais imunológicos para a deteção destes anticorpos proporcionados pela empresa, para fazer o acompanhamento da suspeita de emergência de anticorpos neutralizadores, bem como informações sobre os procedimentos a seguir para a colheita e o envio de uma amostra de sangue para o laboratório central da empresa. Este teste deve ser realizado gratuitamente.

- Os dados sobre a utilização domiciliária deste medicamento ou a sua autoadministração são limitados.
- A decisão da utilização do tratamento domiciliário para cada doente individual deve ser tomada pelo médico assistente.
- A utilização de Ruconest só está aprovada em episódios agudos de angioedema hereditário.
- É da responsabilidade do médico dar instruções e formação ao doente ou a um prestador de cuidados quanto à administração fora de um ambiente clínico.
- A formação a ser dada deve abordar os seguintes elementos
 - Precauções de armazenamento
 - Cálculo da dose e indicação (i.e., apenas episódios agudos de AEH)
 - Preparação de uma dose de Ruconest (50 U/kg, até 4200 U) através da reconstituição de um ou dois frascos para injetáveis
 - Método de reconstituição de cada frasco para injetáveis contendo o pó
 - Técnica de injeção intravenosa
 - Orientações para a utilização de uma segunda dose de Ruconest
 - Instruções no sentido de procurar auxílio médico de imediato no caso de não conseguir um acesso venoso, em caso de falta de eficácia, na eventualidade de qualquer reação adversa incluindo hipersensibilidade, ou após a autoadministração de Ruconest para um episódio laríngeo agudo de AEH.
 - Instruções quanto à gestão de possíveis reações adversas medicamentosas, incluindo uma reação aguda de hipersensibilidade
 - Informações quanto à necessidade de manter um diário para documentar cada tratamento administrado em casa e de o trazer em todas as consultas. As informações registadas devem incluir:
 - Data e hora do tratamento
 - Número do lote e dose
 - Resposta ao tratamento
 - Quaisquer acontecimentos adversos
- É da responsabilidade do médico verificar que todas as aptidões necessárias foram adquiridas pelo não profissional de saúde e que Ruconest pode ser administrado de forma segura e eficaz fora de um ambiente com profissionais de saúde.
- A existência de um registo pós-introdução no mercado, no qual os profissionais de saúde são incentivados a introduzir os doentes.

Os materiais educacionais para os não profissionais de saúde devem incluir informações sobre os seguintes elementos fundamentais:

- Os dados sobre a utilização domiciliária deste medicamento ou da sua autoadministração são limitados.
- Para alguns doentes, o médico pode decidir que Ruconest pode ser administrado fora de um ambiente clínico por um não profissional de saúde, como por exemplo um familiar ou através de autoadministração.
- A utilização de Ruconest só está aprovada em episódios agudos de angioedema hereditário.
- É necessário que os não profissionais de saúde adquiram as aptidões necessárias antes de Ruconest poder ser administrado de forma segura e eficaz fora de um ambiente com profissionais de saúde.

- Um médico irá dar formação quanto aos seguintes elementos:
 - Precauções de armazenamento
 - Cálculo da dose e indicação (i.e., apenas episódios agudos de AEH)
 - Preparação de uma dose de Ruconest (50 U/kg, até 4200 U) através da reconstituição de um ou dois frascos para injetáveis
 - Método de reconstituição de cada frasco para injetáveis contendo o pó
 - Técnica de injeção intravenosa
 - Método e velocidade de administração de uma dose de Ruconest
 - Orientações para a utilização de uma segunda dose de Ruconest
 - Instruções no sentido de procurar auxílio médico de imediato no caso de não conseguir um acesso venoso, em caso de falta de eficácia, na eventualidade de qualquer reação adversa incluindo hipersensibilidade, ou após a autoadministração de Ruconest para um episódio laringeo agudo de AEH.
 - Informações quanto à necessidade de manter um diário para documentar cada tratamento administrado em casa e de o trazer em todas as consultas. As informações recolhidas devem incluir:
 - Data e hora do tratamento
 - Número do lote e dose
 - Resposta ao tratamento
 - Quaisquer acontecimentos adversos

O diário a fornecer aos doentes deverá conter os seguintes elementos-chave:

- Dia e hora do tratamento
- Número do lote e dose
- Resposta ao tratamento
- Quaisquer acontecimentos adversos

O cartão do doente deverá conter os seguintes elementos-chave:

- Que se encontra a receber Ruconest para tratamento de um episódio agudo de angioedema hereditário.
- Que o Ruconest é derivado de leite de coelhos transgénicos e contém vestígios de proteína de coelho.
- A importância da monitorização de sinais e sintomas clínicos de hipersensibilidade e a necessidade de procurar auxílio médico de imediato caso esses sintomas ocorram durante ou após o tratamento com Ruconest.
- Deverá solicitar-se aos doentes para que se façam acompanhar do cartão e que o apresentem sempre a qualquer profissional de saúde que realize tratamento de episódios agudos de angioedema hereditário.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR DO FRASCO PARA INJETÁVEIS****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ruconest 2100 Unidades pó para solução injetável
conestate alfa

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Um frasco para injetáveis contém 2100 U de conestate alfa, correspondentes a 2100 U/14 ml após a reconstituição, ou a uma concentração de 150 U/ml.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes:
Sacarose,
Citrato de sódio (E331),
Ácido cítrico.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para solução injetável.
1 frasco para injetáveis.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via intravenosa.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25°C.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pharming Group N.V.
Darwinweg 24
2333 CR Leiden
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/10/641/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Ruconest

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR DO KIT DE ADMINISTRAÇÃO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ruconest 2100 Unidades Pó e solvente para solução injetável
conestate alfa

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Um frasco para injetáveis com o pó contém 2100 U de conestate alfa, correspondentes a 2100 U/14 ml após a reconstituição, ou a uma concentração de 150 U/ml.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: sacarose, citrato de sódio (E331), ácido cítrico.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó e solvente para solução injetável.

Um kit de administração contém:

1 frasco para injetáveis com o pó
1 frasco para injetáveis com o solvente
2 adaptadores de frasco para injetáveis
1 seringa
1 conjunto de perfusão com agulha
2 compressas com álcool
1 compressa de não tecido esterilizada
1 fita adesiva

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via intravenosa

A uma utilização única.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25°C.

Manter o frasco para injetáveis com o pó na embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Pharming Group N.V.
Darwinweg 24
2333 CR Leiden
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/10/641/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Ruconest

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:

SN:
NN:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR DO FRASCO PARA INJETÁVEIS DO KIT DE ADMINISTRAÇÃO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ruconest 2100 Unidades pó para solução injetável
conestate alfa

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Um frasco para injetáveis contém 2100 U de conestate alfa, correspondentes a 2100 U/14 ml após a reconstituição, ou a uma concentração de 150 U/ml.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: sacarose, citrato de sódio (E331), ácido cítrico.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para solução injetável.
1 frasco para injetáveis.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via intravenosa

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25°C.
Manter o frasco para injetáveis na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pharming Group N.V.
Darwinweg 24
2333 CR Leiden
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/10/641/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Ruconest

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS COM O PÓ

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Ruconest 2100 Unidades pó para solução injetável
conestate alfa
Via IV.

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

2100 U de conestate alfa.

Após a reconstituição com 14 ml de água para preparações injetáveis, a solução contém 150 U de conestate alfa por ml.

6. OUTROS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS COM O SOLVENTE

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Solvente para Ruconest

Água para preparações injetáveis

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

20 ml

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Ruconest 2100 Unidades pó para solução injetável conestate alfa

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Ruconest e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Ruconest
3. Como utilizar Ruconest
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Ruconest
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Ruconest e para que é utilizado

O Ruconest contém conestate alfa como substância ativa. Conestate alfa é uma forma recombinante (não derivada do sangue) do inibidor humano da C1 (rhC1-INH).

O Ruconest destina-se a ser utilizado em doentes adultos, adolescentes e crianças (de idade igual ou superior a 2 anos) com uma doença hereditária rara do sangue, chamada Angioedema Hereditário (AEH). Estes doentes apresentam uma deficiência da proteína inibidora de C1 no sangue. Isto pode resultar em episódios repetidos de inchaço, dor de barriga, dificuldades respiratórias e outros sintomas.

A administração de Ruconest destina-se a ultrapassar a deficiência em inibidor da C1, resultando na diminuição dos sintomas de um episódio agudo de AEH.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Ruconest

Não utilize Ruconest

- se tem ou pensa ter alergia a coelhos.
- se tem alergia ao conestate alfa ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de utilizar Ruconest.

Se tiver reações alérgicas, por exemplo, urticária, erupção cutânea, comichão, tonturas (sensação de andar à roda), sibilos (assobios), dificuldade em respirar ou se a sua língua inchar na sequência da administração de Ruconest, deve procurar cuidados médicos de emergência de modo a que os sintomas da reação alérgica sejam tratados com urgência.

Antes de iniciar o tratamento com Ruconest, é importante que informe o seu médico se tem ou teve problemas de coagulação sanguínea (eventos trombóticos). Será cuidadosamente monitorizado se este for o caso.

As reações de hipersensibilidade não podem ser excluídas e pode ter sintomas semelhantes aos episódios de angioedema.

Crianças e adolescentes

Não dê este medicamento a crianças com idade inferior a 2 anos. O Ruconest não foi estudado em crianças com menos de 5 anos de idade. O seu médico irá determinar se o tratamento com Ruconest é adequado para a criança. Será necessário acompanhar de perto a criança durante e após a administração, caso surjam sintomas de reações alérgicas.

Outros medicamentos e Ruconest

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Se estiver a receber ativador do plasminogénio tecidular como tratamento agudo para coágulos sanguíneos, não deve ser tratado com Ruconest ao mesmo tempo.

Gravidez e amamentação

A utilização de Ruconest não é recomendada durante a gravidez e a amamentação.

Se planeia engravidar, consulte o seu médico antes de começar a utilizar Ruconest.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não conduza nem utilize máquinas se sentir tonturas ou tiver dores de cabeça depois de utilizar Ruconest.

Ruconest contém sódio (19,5 mg por frasco para injetáveis)

Esta informação deve ser tida em consideração em doentes com ingestão controlada de sódio.

3. Como utilizar Ruconest

O Ruconest ser-lhe-á iniciado por um médico especialista no diagnóstico e tratamento do angioedema hereditário.

O Ruconest ser-lhe-á administrado diretamente numa veia, durante um período de aproximadamente 5 minutos, pelo médico ou enfermeiro. A sua dose, até 2 frascos, será determinada com base no seu peso. Na maior parte das situações, uma única dose é suficiente. O seu médico poderá decidir que é necessário administrar uma segunda dose se os seus sintomas não melhorarem após 120 minutos (em adultos e adolescentes) ou 60 minutos (em crianças). Não devem ser administradas mais de duas doses em 24 horas.

As instruções de utilização encontram-se descritas claramente no folheto informativo do médico e estão anexadas.

Fale com o seu médico ou enfermeiro se tiver dúvidas.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Se algum dos seus sintomas se agravar e/ou se detetar o aparecimento de erupção cutânea, formigueiro, dificuldade em respirar ou se o seu rosto ou língua incharem, procure cuidados médicos **imediatamente**. **Estes poderão ser indícios de que desenvolveu alergia ao Ruconest.**

Poderão ocorrer alguns efeitos secundários durante o tratamento com Ruconest:

Frequentes: podem afetar até 1 em 10 pessoas:

- Náuseas

Pouco frequentes: podem afetar até 1 em 100 pessoas:

- Dor abdominal, diarreia
- Sensação de formiguelo, picadas ou dormência na boca
- Dor de cabeça, tonturas
- Insensibilidade ao toque na pele ou nos membros
- Irritação da garganta
- Urticária
- Inchaço das orelhas ou da zona envolvente
- Choque alérgico

Desconhecido: a frequência não é conhecida.

- Reações de hipersensibilidade

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Ruconest

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo do frasco para injetáveis, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 25°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Antes de o Ruconest poder ser administrado, é necessário que seja dissolvido com água para preparações injetáveis, por um profissional de saúde.

Depois de reconstituído, o medicamento deve ser utilizado de imediato.

Não utilize este medicamento se detetar partículas na solução ou se a solução estiver descolorada.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Ruconest

A substância ativa é conestatale alfa. Cada frasco para injetáveis contém 2100 unidades de conestatale alfa, correspondentes a 2100 unidades por 14 ml após a reconstituição, ou a uma concentração de 150 unidades/ml.

Os outros componentes são sacarose, citrato de sódio (E331) e ácido cítrico.

Qual o aspeto de Ruconest e conteúdo da embalagem

Ruconest é apresentado num frasco de vidro para injetáveis único contendo um pó branco a esbranquiçado para solução injetável. Depois da dissolução do pó com água para preparações injetáveis, a solução apresenta-se transparente e incolor.

O Ruconest é fornecido numa embalagem de cartão contendo um frasco para injetáveis.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

Pharming Group N.V.
Darwinweg 24
2333 CR Leiden
Países Baixos

Fabricante:
Pharming Technologies B.V.
Darwinweg 24
2333 CR Leiden
Países Baixos

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Posologia

Peso corporal inferior a 84 kg

- Uma injeção intravenosa de 50 U/kg de peso corporal.

Peso corporal igual ou superior a 84 kg

- Uma injeção intravenosa de 4200 U (dois frascos para injetáveis).

Na maioria dos casos, uma única dose de Ruconest é suficiente para tratar um episódio agudo de angioedema.

Em caso de resposta clínica insuficiente, poderá administrar-se uma dose adicional (50 U/kg de peso corporal até 4200 U).

Não devem ser administradas mais de duas doses em 24 horas.

Cálculo da dose

Determine o peso corporal do doente.

Peso corporal inferior a 84 kg

- No caso de doentes com um peso corporal inferior a 84 kg, calcule o volume a administrar de acordo com a fórmula seguinte:

$$\text{Volume a administrar (ml)} = \frac{\text{Peso corporal (kg)} \times 50 \text{ (U/kg)}}{150 \text{ (U/ml)}} = \frac{\text{Peso corporal (kg)}}{3}$$

Peso corporal igual ou superior a 84 kg

- No caso de doentes com um peso igual ou superior a 84 kg, o volume a administrar é de 28 ml, correspondente a 4200 U (2 frascos para injetáveis).

Reconstitua *cada frasco para injetáveis* com 14 ml de água para preparações injetáveis (ver secção sobre Reconstituição, em baixo).

A solução reconstituída em cada frasco para injetáveis contém 2100 U de conestate alfa numa concentração de 150 U/ml.

O volume necessário da solução reconstituída deve ser administrado por meio de injeção intravenosa lenta, com a duração aproximada de 5 minutos.

PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE ELIMINAÇÃO E MANUSEAMENTO

Cada frasco para injetáveis de Ruconest destina-se a uma utilização única.

Deverá usar-se uma técnica assética para a reconstituição, combinação e mistura das soluções.

Reconstituição

Cada frasco para injetáveis de Ruconest (2100 U) deve ser reconstituído com 14 ml de água para preparações injetáveis. A água para preparações injetáveis deve ser adicionada lentamente, para evitar o impacto forte sobre o pó, devendo agitar-se a solução lentamente para minimizar a formação de espuma. A solução reconstituída em cada frasco para injetáveis contém 2100 U de conestate alfa numa concentração de 150 U/ml e tem o aspeto de uma solução transparente e incolor.

A solução reconstituída em cada frasco para injetáveis deve ser inspecionada para detetar a presença de partículas e descoloração. Uma solução que apresente partículas ou descoloração não deve ser utilizada. O medicamento deve ser utilizado de imediato.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Folheto informativo: Informação para o doente

Ruconest 2100 Unidades pó e solvente para solução injetável conestate alfa

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Ruconest e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Ruconest
3. Como utilizar Ruconest
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Ruconest
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Ruconest e para que é utilizado

O Ruconest contém conestate alfa como substância ativa. Conestate alfa é uma forma recombinante (não derivada do sangue) do inibidor humano da C1 (rhC1-INH).

O Ruconest destina-se a ser utilizado em doentes adultos, adolescentes e crianças (de idade igual ou superior a 2 anos) com uma doença hereditária rara do sangue, chamada Angioedema Hereditário (AEH). Estes doentes apresentam uma deficiência da proteína inibidora de C1 no sangue. Isto pode resultar em episódios repetidos de inchaço, dor de barriga, dificuldades respiratórias e outros sintomas.

A administração de Ruconest destina-se a ultrapassar a deficiência em inibidor da C1, resultando na diminuição dos sintomas de um episódio agudo de AEH.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Ruconest

Não utilize Ruconest:

- Se tem ou pensa ter alergia a coelhos.
- Se tem alergia ao conestate alfa ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de utilizar Ruconest.

Se tiver reações alérgicas, por exemplo, urticária, erupção cutânea, comichão, tonturas (sensação de andar à roda), sibilos (assobios), dificuldade em respirar ou se a sua língua inchar na sequência da administração de Ruconest, deve procurar cuidados médicos de emergência de modo a que os sintomas da reação alérgica sejam tratados com urgência.

Antes de iniciar o tratamento com Ruconest, é importante que informe o seu médico se tem ou teve problemas de coagulação sanguínea (eventos trombóticos). Será cuidadosamente monitorizado se este for o caso.

As reações de hipersensibilidade não podem ser excluídas e pode ter sintomas semelhantes aos episódios de angioedema.

Crianças e adolescentes

Não dê este medicamento a crianças com idade inferior a 2 anos. O Ruconest não foi estudado em crianças com menos de 5 anos de idade. O seu médico irá determinar se o tratamento com Ruconest é adequado para a criança. Será necessário acompanhar de perto a criança durante e após a administração, caso surjam sintomas de reações alérgicas.

Outros medicamentos e Ruconest

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Se estiver a receber ativador do plasminogénio tecidular como tratamento agudo para coágulos sanguíneos, não deve ser tratado com Ruconest ao mesmo tempo.

Gravidez e amamentação

A utilização de Ruconest não é recomendada durante a gravidez e a amamentação.

Se planeia engravidar, consulte o seu médico antes de começar a utilizar Ruconest.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não conduza nem utilize máquinas se sentir tonturas ou tiver dores de cabeça depois de utilizar Ruconest.

Ruconest contém sódio (19,5 mg por frasco para injetáveis)

Esta informação deve ser tida em consideração em doentes com ingestão controlada de sódio.

3. Como utilizar Ruconest

O Ruconest ser-lhe-á iniciado por um médico especialista no diagnóstico e tratamento do angioedema hereditário.

O Ruconest terá de ser administrado por um profissional de saúde até que o doente ou o prestador de cuidados tenham tido a formação adequada e sejam capazes de administrar Ruconest.

Utilize sempre este medicamento exatamente como está descrito neste folheto, ou de acordo com as indicações do seu médico ou enfermeiro. Fale com o seu médico ou enfermeiro se tiver dúvidas.

Ruconest é administrado numa veia ao longo de cerca de 5 minutos. A sua dose será determinada com base no seu peso corporal.

Na maioria das vezes, uma única dose é suficiente. Poderá ser administrada uma segunda dose se os sintomas não melhorarem após 120 minutos (em adultos e adolescentes) ou 60 minutos (em crianças). Não devem ser administradas mais de duas doses, calculadas de acordo com o passo 7, em 24 horas.

O doente ou o prestador de cuidados só poderão injetar Ruconest após receberem as instruções e formação adequadas por parte do médico ou enfermeiro.

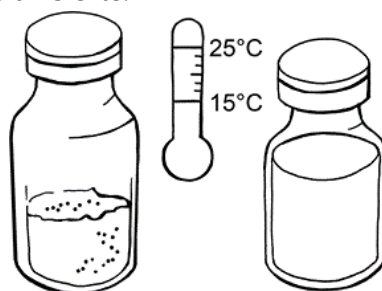
Instruções de utilização

Não misture nem administre Ruconest com outros medicamentos ou soluções. As seguintes instruções descrevem a forma como a solução de Ruconest terá de ser preparada e administrada.

Antes de começar

- Certifique-se de que a embalagem do kit está completa e contém todos os componentes indicados na secção 6 deste folheto.
- Para além do kit, é necessário o seguinte:
 - um torniquete

- adesivo para fixar a agulha
- Inspecione os frascos para injetáveis e restantes componentes.
 - todos os frascos para injetáveis terão de estar selados com uma tampa de plástico e invólucro de alumínio, e sem danos visíveis, como por exemplo rachas no vidro.
 - verifique o prazo de validade. Nunca utilize nenhum componente do kit depois do prazo de validade indicado na embalagem grande exterior.
 - Numa mesma caixa do kit, os diferentes componentes podem ter diferentes prazos de validade. O prazo de validade na embalagem exterior reflete a data do componente com o prazo de validade mais curto.
- Deixe que o número de frascos para injetáveis com o pó e o solvente, necessários de acordo com o passo 1, atinjam a temperatura ambiente.



Preparação da solução

Passo 1: Limpeza e outros requisitos

- Lave as mãos cuidadosamente.
- Coloque os frascos para injetáveis com o pó e o solvente necessários numa superfície plana e limpa.
 - peso corporal igual ou inferior a 42 kg: 1 frasco para injetáveis com o pó e 1 com o solvente
 - peso corporal superior a 42 kg: 2 frascos para injetáveis com o pó e 2 com o solvente
- Coloque os adaptadores dos frascos para injetáveis sobre a superfície de trabalho. Não retire as embalagens dos adaptadores.
 - 2 adaptadores se for necessário 1 frasco para injetáveis com o pó e 1 com o solvente
 - 4 adaptadores se forem necessários 2 frascos para injetáveis com o pó e 2 com o solvente
- Coloque a(s) seringa(s) sobre a superfície de trabalho. Não retire as embalagens das seringas.
 - 1 seringa se for necessário 1 frasco para injetáveis com o pó e 1 com o solvente
 - 2 seringas se forem necessários 2 frascos para injetáveis com o pó e 2 com o solvente

Passo 2: Desinfecção das rolhas dos frascos para injetáveis

- Retire o invólucro destacável em plástico dos frascos para injetáveis com o pó e o solvente.
- Utilize uma compressa com álcool para desinfetar todas as rolhas dos frascos para injetáveis e aguarde pelo menos 30 segundos até as rolhas estarem secas.

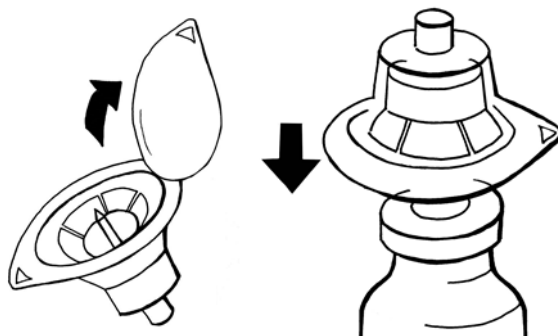


- Após a desinfecção, não toque nas rolhas com os dedos nem com mais nada.

Passo 3: Montagem dos adaptadores nos frascos para injetáveis

- Com uma das mãos, pegue num adaptador embalado e retire a tampa. O adaptador terá de permanecer na respetiva embalagem de plástico.

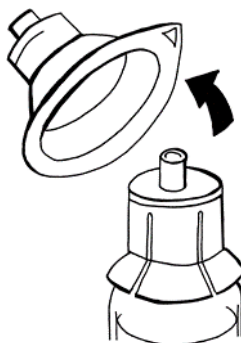
- Coloque o adaptador num frasco para injetáveis com o pó, perfurando a rolha, até que este encaixe no gargalo do frasco para injetáveis.



- Deixe a embalagem no adaptador até fixar a seringa nos passos 4 e 5.
- Repita os passos acima para a montagem de um adaptador no frasco para injetáveis com o solvente. Todos os adaptadores fornecidos no kit são idênticos.
- Se precisar de utilizar um segundo frasco para injetáveis com o pó e outro com o solvente, repita os passos acima.

Passo 4: Retirar o solvente

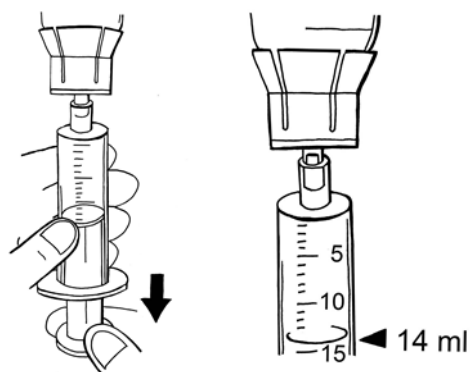
- Retire a seringa esterilizada da respetiva embalagem.
- Retire a embalagem do adaptador que se encontra no frasco para injetáveis com o solvente.



- Com uma das mãos, segure no adaptador. Com a outra mão, encaixe a seringa e fixe-a rodando-a no sentido horário até parar.



- Vire todo o conjunto – frasco para injetáveis com o solvente com o adaptador e a seringa – de cabeça para baixo. Mantendo-o na vertical, retire lentamente 14 ml de solvente.
- Se aparecerem bolhas de ar, minimize-as tanto quanto possível batendo ao de leve na seringa e aplicando uma pressão suave ao empurrar o êmbolo para dentro da seringa. Continue a encher a seringa com 14 ml de solvente.



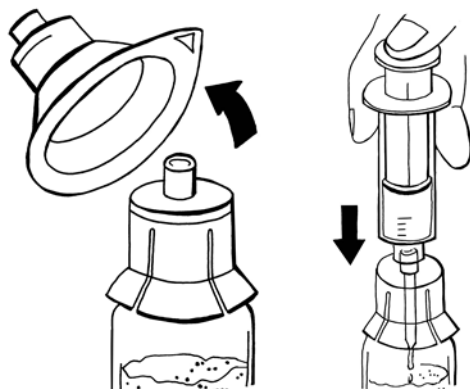
- Desbloqueie a seringa do adaptador rodando-a no sentido anti-horário.



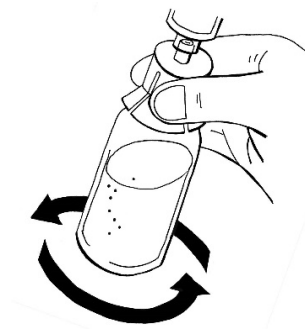
- Deixe o resto do solvente no frasco para injetáveis e elimine o frasco.
- Coloque a seringa sobre a superfície de trabalho, tendo o cuidado de não tocar na superfície nem em nenhum outro objeto com a ponta da seringa.

Passo 5: Adicionar o solvente ao pó e dissolver

- Retire a embalagem do adaptador que se encontra no frasco para injetáveis com o pó.
- Pegue na seringa com solvente que preparou no passo 4.
- Segure no adaptador com a outra mão e encaixe a seringa. Fixe a seringa rodando-a no sentido horário até parar.
- Empurre o solvente lentamente, num único movimento, para dentro do frasco para injetáveis com o pó de modo a minimizar a formação de espuma.



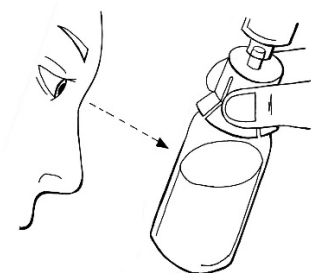
- Deixe a seringa no adaptador e mexa lentamente o frasco com injetáveis num movimento circular durante cerca de meio minuto. Não agite.
Depois de fazer o movimento circular, deixe o frasco para injetáveis sobre a superfície durante alguns minutos, até que a solução fique transparente. Caso ainda esteja presente pó não dissolvido, repita o procedimento.



- Repita os passos 4 e 5 se precisar de preparar uma segunda solução.

Passo 6: Verifique as soluções preparadas

- Verifique se o pó no(s) frasco(s) para injetáveis se dissolveu completamente e se o êmbolo está completamente empurrado para dentro da seringa.
- Depois de o pó estar dissolvido, a solução deve ser transparente e incolor.
- Não utilize a solução preparada se esta estiver turva, contiver partículas ou tiver mudado de cor. Informe o seu profissional de saúde se isto acontecer. São aceitáveis pequenas quantidades de espuma.



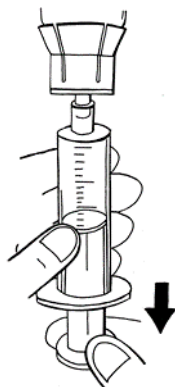
Passo 7: Retirar a solução preparada

- Calcule os mililitros de solução preparada a serem injetados.

Peso corporal	Mililitros de solução preparada a injetar
inferior a 84 kg	peso corporal em kg, dividido por três
84 kg ou superior	28 ml

- Retire o volume de solução preparada, mantendo a seringa na posição vertical. Se tiver preparado:
 - um frasco para injetáveis com solução, retire o volume conforme calculado
 - dois frascos para injetáveis e o seu peso corporal for inferior a 84 kg, retire o volume de forma semelhante:
 - a) 14 ml do primeiro frasco para injetáveis
 - b) do segundo frasco para injetáveis, a diferença entre o seu volume calculado e os 14 ml do primeiro frasco
 - dois frascos para injetáveis e o seu peso corporal for igual ou superior a 84 kg, retire 14 ml de cada um dos frascos para injetáveis para cada uma das seringas

Se aparecerem bolhas de ar, minimize-as tanto quanto possível batendo ao de leve na seringa e aplicando uma pressão suave ao empurrar o êmbolo para dentro da seringa. Continue a encher a seringa com o volume necessário.



- Nunca ultrapasse o volume de 14 ml por seringa.
- Desbloqueie a(s) seringa(s) rodando-a(s) no sentido anti-horário e elimine o(s) frasco(s) para injetáveis com o adaptador.
- Coloque a(s) seringa(s) sobre a superfície de trabalho, tendo o cuidado de não tocar na superfície nem em nenhum outro objeto com a ponta da seringa.

Passo 8: Verifique as seringas preparadas

- Verifique mais uma vez se o volume na(s) seringa(s) que preparou no passo 7 está correto.

Administração numa veia

É muito importante que a solução preparada seja injetada diretamente numa veia e não numa artéria nem nos tecidos circundantes.

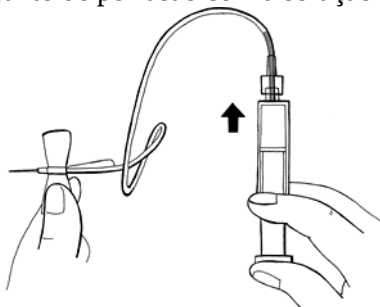
Injete a solução de Ruconest imediatamente após a preparação, de preferência estando sentado.

Passo 9: Componentes necessários

- Verifique se todos os componentes necessários estão sobre a superfície de trabalho:
 - 1 ou 2 seringas com a solução preparada
 - 1 conjunto de perfusão com agulha 25G
 - 1 compressa com álcool
 - 1 compressa de não tecido esterilizada
 - 1 fita autoadesiva
 - 1 torniquete
 - 1 fita adesiva para fixar a agulha

Passo 10: Preparação do conjunto de perfusão

- Retire a tampa de rosca da extremidade do conjunto para perfusão. Esta é a extremidade que não contém a agulha.
- Com uma das mãos, segure nesta extremidade, encaixe a extremidade da ponta da seringa e fixe-a rodando no sentido horário até parar.
- Segure na seringa com a ponta virada para cima. Pressione lentamente o êmbolo da seringa para encher cuidadosamente o conjunto de perfusão com a solução preparada.



- Verifique se não há ar presente na seringa, no tubo de perfusão nem na agulha.

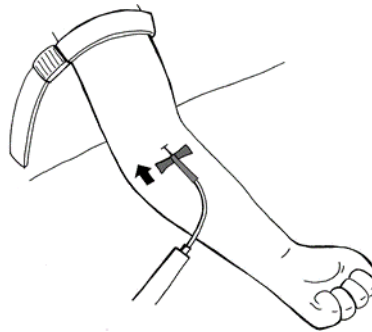
Passo 11: Preparar o local da injeção

- Posicione o torniquete acima do local da injeção – de preferência a meio da parte superior do braço. Aperte-o para comprimir a veia. Este efeito deve ser potenciado fechando o punho.
- Procure, com a outra mão, uma veia adequada.
- Desinfete bem o local da injeção com uma compressa com álcool e deixe a pele secar.

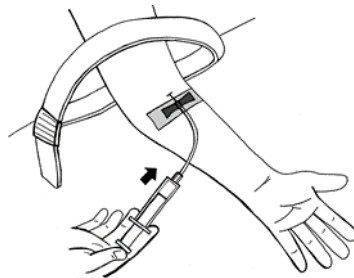


Passo 12: Administração da solução preparada

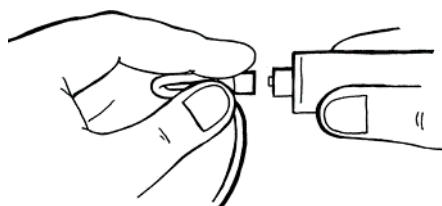
- Retire a tampa da agulha.
- Introduza cuidadosamente a agulha do conjunto de perfusão, no ângulo mais plano possível, na veia.



- Fixe a agulha aplicando a fita adesiva, com cerca de 7 cm de comprimento, sobre as asas da agulha.
- Puxe para trás, cuidadosamente, o êmbolo da seringa até ver sangue retirado para o tubo, para garantir que a agulha está na veia.
- Retire o torniquete.
- Se não houver sangue no tubo, retire a agulha, repita todos os passos desde o início do passo 11 e reposicione a agulha.
- Se houver sangue presente, injete lentamente a solução na veia, conforme ilustrado na imagem. Injete ao longo de cerca de 5 minutos.



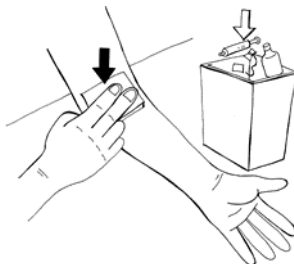
- Se tiver preparado duas seringas:
 - dobre o tubo junto ao conector do conjunto de perfusão para prevenir a inversão do fluxo
 - desenrosque a seringa vazia do conjunto de perfusão e substitua-a imediatamente pela segunda seringa



- desdobre o tubo e injete lentamente esta solução, de modo semelhante à primeira seringa

Passo 13: Após a administração

- Retire cuidadosamente a fita adesiva para fixar a agulha e retire a agulha da veia.
- Imediatamente após retirar a agulha, pressione a compressa esterilizada sobre o local de injeção durante alguns minutos, para reduzir o sangramento.



- Em seguida, ponha a fita autoadesiva sobre o local da injeção.
- Dobre a tampa de proteção amarela sobre a agulha.
- Elimine em segurança o conjunto de perfusão utilizado com a agulha, qualquer solução não utilizada, a seringa e o frasco para injetáveis vazio num recipiente adequado para resíduos médicos, uma vez que estes materiais poderão ser prejudiciais para outros se não forem eliminados adequadamente. Não reutilize o equipamento.

Passo 14: Documentar a administração

Registe (por ex. no seu diário):

- a data e hora da administração
- o número do lote escrito no rótulo do frasco para injetáveis com o pó

Se utilizar mais Ruconest do que deveria

Se isto acontecer, contacte o seu médico ou o hospital mais próximo.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Se algum dos seus sintomas se agravar e/ou se detetar o aparecimento de erupção cutânea, formigueiro, dificuldade em respirar ou se o seu rosto ou língua incharem, procure cuidados médicos **imediatamente**. **Estes poderão ser indícios de que desenvolveu alergia ao Ruconest.**

Poderão ocorrer alguns efeitos secundários durante o tratamento com Ruconest:

Frequentes: podem afetar até 1 em 10 pessoas

- Náuseas

Pouco frequentes: podem afetar até 1 em 100 pessoas

- Dor abdominal, diarreia
- Sensação de formiguelo, picadas ou dormência na boca
- Dor de cabeça, tonturas
- Insensibilidade ao toque na pele ou nos membros
- Irritação da garganta
- Urticária
- Inchaço das orelhas ou da zona envolvente
- Choque alérgico

Desconhecido: a frequência não é conhecida.

- Reações de hipersensibilidade

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Ruconest

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo do frasco para injetáveis, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 25°C.

Manter o frasco para injetáveis com o pó na embalagem exterior do frasco para injetáveis para proteger da luz.

Antes de o Ruconest poder ser administrado, é necessário que o pó seja dissolvido no solvente incluído na embalagem (ver secção 3).

Depois de reconstituído, o medicamento deve ser utilizado de imediato.

Não utilize este medicamento se após a dissolução detetar partículas na solução ou se a solução apresentar descoloração. São aceitáveis pequenas quantidades de espuma.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Ruconest

Frasco para injetáveis com o pó:

- A substância ativa é conestate alfa. Cada frasco para injetáveis com o pó contém 2100 unidades de conestate alfa, correspondentes a 2100 unidades por 14 ml após a reconstituição, ou a uma concentração de 150 unidades/ml.
- Os outros componentes do pó são sacarose, citrato de sódio (E331) e ácido cítrico.

Frasco para injetáveis com o solvente:

- O componente do solvente é água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Ruconest e conteúdo da embalagem

Ruconest é apresentado num frasco de vidro para injetáveis único contendo um pó branco a esbranquiçado para solução injetável, juntamente com um frasco para injetáveis de vidro que contém um solvente transparente, incolor, para dissolver o pó. Depois da dissolução do pó com água para preparações injetáveis, a solução apresenta-se transparente e incolor.

O Ruconest é fornecido com um kit de administração numa embalagem de cartão contendo:

- 1 frasco para injetáveis com 2100 U de pó
- 1 frasco para injetáveis com 20 ml de solvente
- 2 adaptadores de frasco para injetáveis
- 1 seringa
- 1 conjunto de perfusão com tubo de 35 cm e agulha de 25G
- 2 compressas com álcool
- 1 compressa de não tecido esterilizada
- 1 fita autoadesiva

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

Pharming Group N.V.

Darwinweg 24

2333 CR Leiden

Países Baixos

Fabricante:

Pharming Technologies B.V.

Darwinweg 24

2333 CR Leiden

Países Baixos

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Posologia

Peso corporal inferior a 84 kg

- Uma injeção intravenosa de 50 U/kg de peso corporal.

Peso corporal igual ou superior a 84 kg

- Uma injeção intravenosa de 4200 U (dois frascos para injetáveis).

Na maioria dos casos, uma única dose de Ruconest é suficiente para tratar um episódio agudo de angioedema.

Em caso de resposta clínica insuficiente, poderá administrar-se uma dose adicional (50 U/kg de peso corporal até 4200 U).

Não devem ser administradas mais de duas doses em 24 horas.

Cálculo da dose

Determine o peso corporal do doente.

Peso corporal inferior a 84 kg

- No caso de doentes com um peso corporal inferior a 84 kg, calcule o volume a administrar de acordo com a fórmula seguinte:

$$\text{Volume a administrar (ml)} = \frac{\text{Peso corporal (kg)} \times 50 \text{ (U/kg)}}{150 \text{ (U/ml)}} = \frac{\text{Peso corporal (kg)}}{3}$$

Peso corporal igual ou superior a 84 kg

- No caso de doentes com um peso igual ou superior a 84 kg, o volume a administrar é de 28 ml, correspondente a 4200 U (2 frascos para injetáveis).

Reconstitua *cada frasco para injetáveis* com 14 ml de água para preparações injetáveis (ver secção sobre Reconstituição, em baixo).

A solução reconstituída em cada frasco para injetáveis contém 2100 U de conestate alfa numa concentração de 150 U/ml.

O volume necessário da solução reconstituída deve ser administrado por meio de injeção intravenosa lenta, com a duração aproximada de 5 minutos.

PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE ELIMINAÇÃO E MANUSEAMENTO

Preparação e manuseamento

Cada frasco para injetáveis de Ruconest destina-se a uma utilização única.

Ruconest destina-se à administração intravenosa após a reconstituição com água para preparações injetáveis. Deverá usar-se uma técnica assética para a reconstituição, combinação e mistura das soluções.

Reconstituição

1. Cada frasco para injetáveis de Ruconest (2100 U) deve ser reconstituído com 14 ml de água para preparações injetáveis.
2. Desinfete as rolhas de borracha dos frascos para injetáveis com o pó e o solvente e coloque um adaptador de frasco para injetáveis em cada um dos frascos para injetáveis, com o solvente e com o pó, até encaixarem no gargalo do frasco.
3. Fixe a seringa ao adaptador num dos frascos para injetáveis com o solvente e rode-a no sentido horário até bloquear. Retire 14 ml de solvente. Desbloqueie a seringa do adaptador rodando-a no sentido anti-horário. Repita este passo caso seja necessário reconstituir dois frascos para injetáveis com o pó.
4. Fixe uma seringa com o solvente ao adaptador de um dos frascos para injetáveis com o pó e rode-a no sentido horário até ficar bloqueada. A água para preparações injetáveis deve ser adicionada lentamente, para evitar o impacto forte sobre o pó, devendo agitar-se a solução lentamente para minimizar a formação de espuma. Deixe a seringa no adaptador. Repita este passo caso seja necessário reconstituir um segundo frasco para injetáveis com o pó.
5. A solução reconstituída em cada um dos frascos para injetáveis contém 150 U/ml e tem o aspeto de uma solução transparente e incolor. A solução reconstituída em cada frasco para injetáveis deve ser inspecionada para detetar a presença de partículas e descoloração. Uma solução que apresente partículas ou descoloração não deve ser utilizada. São aceitáveis pequenas quantidades de espuma. O medicamento deve ser utilizado de imediato.

Administração

1. Retire o volume necessário de solução preparada. Nunca ultrapasse os 14 ml por seringa. Desbloqueie a(s) seringa(s) rodando-a(s) no sentido anti-horário e elimine o(s) frasco(s) para injetáveis com o adaptador
2. Fixe o conjunto para perfusão à seringa e rode no sentido horário até bloquear. Segure na seringa com a ponta voltada para cima e prima lentamente o êmbolo para encher o conjunto de perfusão com a solução
3. Desinfete o local da injeção com uma compressa com álcool. Retire a tampa da agulha do conjunto de perfusão e introduza a agulha cuidadosamente na veia.
4. Certifique-se de que o torniquete é retirado. Injete lentamente a solução na veia – injete ao longo de cerca de 5 minutos.

5. Caso sejam preparadas duas seringas: dobre o tubo para prevenir a inversão do fluxo, desenrosque a seringa vazia do conjunto de perfusão (no sentido anti-horário) e substitua-a imediatamente pela segunda seringa. Injete lentamente a solução da segunda seringa.

Eliminação

Elimine em segurança o conjunto de perfusão utilizado com a agulha, qualquer solução não utilizada, a seringa e o frasco para injetáveis vazio num recipiente adequado para resíduos médicos, uma vez que estes materiais poderão ser prejudiciais para outros se não forem eliminados adequadamente. Não reutilize o equipamento.