

**PRILOGA 1**

**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Ruconest 2100 enot prašek za raztopino za injiciranje

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 2100 enot konestata alfa, kar ustreza 2100 enotam na 14 ml po rekonstituciji ali koncentraciji 150 enot/ml.

Konestat alfa je rekombinantni analog humanega zaviralca esteraze C1 (rhC1-INH), pridobljen s tehnologijo rekombinantne DNA v mleku transgenskih kuncev.

1 enota konestata alfa je opredeljena kot enakovredna zaviralni aktivnosti esteraze C1 v 1 ml zlitja normalne plazme.

### Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena viala vsebuje približno 19,5 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za injiciranje  
bel do belkast prašek

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Ruconest je indicirano za zdravljenje akutnih napadov angioedema pri odraslih, mladostnikih in otrocih (starih 2 leti in več) s hereditarnim (dednim) angioedemom (HAE: Hereditary Angioedema) zaradi pomanjkanja zaviralca esteraze C1.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Ruconest je treba uvesti po navodilih in pod nadzorom zdravnika z izkušnjami pri diagnosticiranju in zdravljenju dednega angioedema.

#### Odmerjanje pri odraslih, mladostnikih in otrocih, starih 2 leti in več

*Telesna masa do 84 kg*

- Ena intravenska injekcija 50 e./kg telesne mase.

*Telesna masa 84 kg ali več*

- Ena intravenska injekcija 4200 e. (2 viali).

V večini primerov za zdravljenje akutnega napada angioedema zadostuje en odmerek zdravila Ruconest.

V primeru nezadostnega kliničnega odziva se lahko da dodatni odmerek (50 e./kg telesne mase do 4200 e.) po presoji zdravnika (glejte poglavje 5.1).

- Pri odraslih in mladostnikih se lahko da dodatni odmerek, če se bolnik ne odzove ustrezno po 120 minutah.
- Pri otrocih se lahko da dodatni odmerek, če se bolnik ne odzove ustrezno po 60 minutah.

V 24 urah se ne sme dati več kot dva odmerka.

#### Izračun odmerka

Ugotovite telesno maso bolnika.

#### *Telesna masa do 84 kg*

- Za bolnike s telesno maso do 84 kg izračunajte potrebni volumen v skladu s spodnjo preglednico:

$$\text{Volumen zdravila za dajanje (ml)} = \frac{\text{telesna masa (kg) krat 50 (e./kg)}}{150 \text{ (e./ml)}} = \frac{\text{telesna masa (kg)}}{3}$$

#### *Telesna masa 84 kg ali več*

- Za bolnike s telesno maso 84 kg ali več je potrební volumen za dajanje 28 ml, kar ustreza 4200 e. (2 viali).

#### Pediatrična populacija

Zdravilo Ruconest se lahko uporablja pri pediatričnih bolnikih (starih 2 leti in več) v enakem odmerku kot pri odraslih (50 e./kg telesne mase).

Varnost in učinkovitost zdravila Ruconest pri otrocih, mlajših od 2 let, še nista dokazani. Kliničnih podatkov ni na voljo.

#### Starejši (≥65 let):

Podatkov pri bolnikih, starejših od 65 let, je malo.

Ne pričakuje se, da bi se bolniki, starejši od 65 let, na zdravilo Ruconest odzivali drugače.

#### Ledvična okvara

Pri bolnikih z ledvično okvaro ni potrebna prilagoditev odmerka, saj se konestat alfa ne izloča prek ledvic.

#### Jetrna okvara

Kliničnih izkušenj z uporabo zdravila Ruconest pri bolnikih z jetrno okvaro ni. Jetrna okvara lahko podaljša plazemski razpolovni čas konestata alfa, vendar se meni, da to ni klinično pomembno. Priporočil o prilagoditvi odmerka ni možno dati.

#### Način uporabe

Za intravensko uporabo.

Zdravilo Ruconest mora dati zdravstveni delavec.

Za navodila glede rekonstitucije zdravila Ruconest pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

Potrebni volumen rekonstituirane raztopine je treba dati kot počasno intravensko injekcijo v približno 5 minutah.

### **4.3 Kontraindikacije**

- Znana alergija na kunce ali sum nanjo (glejte poglavje 4.4)
- Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Konestat alfa je pridobljen iz mleka transgenskih kuncev in vsebuje sledove kunčjih beljakovin. Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Ruconest je treba bolnike izprašati o predhodni izpostavljenosti kuncem ter o znakih in simptomih, ki kažejo na alergijsko reakcijo.

Preobčutljivostnih reakcij ni mogoče izključiti in imajo lahko podobne simptome kot napadi angioedema.

Vse bolnike je treba skrbno spremljati in pozorno opazovati glede kakršnihkoli simptomov preobčutljivosti med dajanjem zdravila in po njem. Bolnike je treba poučiti o zgodnjih znakih preobčutljivostnih reakcij, npr. koprivnice, generalizirane urtikarije, stiskanja v prsih, hropenja, hipotenzije in anafilakse. Če se po dajanju zdravila pojavijo ti simptomi, morajo nanje opozoriti svojega zdravnika.

V primeru anafilaktičnih reakcij ali šoka je treba nuditi nujno medicinsko pomoč.

Čeprav je navzkrižna reaktivnost med kravjim in kunčjim mlekom malo verjetna, pri bolnikih, pri katerih je dokazana klinična alergija na kravje mleko, takih navzkrižnih reakcij ni možno izključiti in je bolnika po dajanju zdravila Ruconest treba opazovati glede znakov in simptomov preobčutljivosti.

#### Trombembolični dogodki

Poročali so o resnih arterijskih in venskih trombemboličnih (TE) dogodkih pri priporočenem odmerku katerega drugega zaviralca esteraze C1, izdelanega iz plazme, pri bolnikih z znanimi dejavniki tveganja (npr. vstavljeni katetri, predhodna zgodovina tromboze, ateroskleroza, uporaba oralnih kontraceptivov ali določenih androgenov, morbidna debelost, negibljivost). Bolnike z znanimi dejavniki tveganja je treba skrbno spremljati.

#### Natrij

Ena viala zdravila Ruconest vsebuje 19,5 mg natrija. To morajo upoštevati bolniki, ki so na dieti za nadzorovanim vnosom natrija.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Znanstvena literatura navaja medsebojno delovanje zdravil, ki vsebujejo tkivni aktivator plazminogena (tPA) in zdravil, ki vsebujejo C1-INH. Zdravila Ruconest se ne sme dajati sočasno z zdravili, ki vsebujejo tPA.

### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

#### Nosečnost in dojenje

Z uporabo zdravila Ruconest pri nosečnicah in doječih materah ni izkušenj.

Ena študija na živalih je pokazala vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Zdravila Ruconest se ne priporoča za uporabo med nosečnostjo ali dojenjem, razen če lečeči zdravnik oceni, da pričakovane koristi prevladajo nad možnimi tveganji.

#### Plodnost

O učinkih zdravila Ruconest na moško ali žensko plodnost ni podatkov.

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Na podlagi znane farmakologije in profila neželenih učinkov zdravila Ruconest ni pričakovati vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Vendar pa so po uporabi zdravila Ruconest poročali o glavobolu, vrtoglavici in omotičnosti, ki pa se lahko pojavijo tudi zaradi napada HAE. Bolnikom je treba svetovati, naj ne vozijo ali upravljajo strojev, če se pri njih pojavi glavobol, vrtoglavica ali omotičnost.

### **4.8 Neželeni učinki**

Povzetek varnostnega profila

V kliničnih preizkušanjih z zdravilom Ruconest so opazili en primer preobčutljivosti. Najpogostejši neželeni učinek, ki so ga opazili po dajanju zdravila Ruconest, je slabost.

#### Tabelarni seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki, o katerih so poročali pri uporabi zdravila Ruconest pri zdravljenju akutnih napadov HAE, pridobljeni iz kliničnih preskušanj in nadzora po prihodu zdravila na trg, so navedeni v spodnjih tabelah. V kliničnih preskušanjih je bila pojavnost neželenih učinkov podobna v vseh skupinah odmerkov in se pri ponovnem dajanju ni povečala.

Pogostnost neželenih učinkov v nadaljevanju je opredeljena v skladu z naslednjo klasifikacijo:

zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ),

pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ),

občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ),

redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ),

zelo redki ( $< 1/10.000$ ),

neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	Neželeni učinek	Pogostnost
Bolezni živčevja	glavobol	občasni
	vrtočlavinica	občasni
	hipestezijska	občasni
	omotičnost	občasni
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	otekanje sluhovoda	občasni
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	draženje v grlu	občasni
Bolezni prebavil	navzea	pogosti
	driska	občasni
	nelagodje v trebuhu	občasni
	oralna parestezijska	občasni
Bolezni kože in podkožja	koprivnica	občasni
Bolezni imunskega sistema	Anafilaksija*	občasni
	Preobčutljivostne reakcije*	ni znano

\*Dodatne informacije so na voljo v poglavju 4.4

#### Pediatrična populacija

V okviru kliničnega razvojnega programa je bilo zdravljenih 37 otrok in mladostnikov (starih od 5 do 17 let) s HAE zaradi 124 akutnih napadov angioedema. Pogostost, vrsta in resnost neželenih učinkov pri otrocih in mladostniki so bili podobni kot pri odraslih.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## 4.9 Preveliko odmerjanje

Klinične informacije o prevelikem odmerjanju niso na voljo.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga krvna zdravila, zdravila, za zdravljenje hereditarnega angioedema, oznaka ATC: B06AC04.

Plazemska beljakovina C1-INH je glavni uravnavalec aktivacije sistemov kontakta in komplementa *in vivo*. Bolniki s HAE imajo heterozigotno pomanjkanje plazemske beljakovine C1-INH. Posledično lahko trpijo zaradi nenadzorovane aktivacije sistemov kontakta in komplementa z nastankom vnetnih mediatorjev, ki se klinično pokažejo kot pojav akutnih napadov angioedema.

Konestat alfa, rekombinantna humana sestavina komplementa 1 (C1) zaviralca esteraze (rhC1-INH), je analog humanega C1-INH in se ga pridobiva iz mleka kuncev, ki izražajo kodiranje gena za humani C1-INH. Aminokislinsko zaporedje konestata alfa je identično zaporedju endogenega C1-INH.

C1-INH ima zaviralni učinek na številne proteaze (tarčne proteaze) sistemov kontakta in komplementa. *In vitro* so ugotavljali učinek konestata alfa na naslednje tarčne proteaze: aktivirani C1, kalikrein, faktor XIIa in faktor XIa. Ugotovili so, da je kinetika zaviranja primerljiva s tisto, ugotovljeno za humani C1-INH, pridobljen iz plazme.

Sestavina komplementa (beljakovina) C4 je substrat za aktivirane C1. Bolniki s HAE imajo v obtoku prenizke ravni C4. Glede iz plazme pridobljenega C1-INH farmakodinamični učinki konestata alfa na C4 kažejo od odmerka odvisno ponovno vzpostavitev homeostaze komplementa pri bolnikih s HAE pri ravni aktivnosti C1-INH v plazmi, večji od 0,7 e/ml, ki je spodnja meja normalne vrednosti. Pri bolnikih s HAE zdravilo Ruconest v odmerku 50 e/kg poveča raven aktivnosti C1-INH v plazmi na raven, višjo od 0,7 e/ml, za približno 2 uri (glejte poglavje 5.2).

Učinkovitost in varnost zdravila Ruconest za zdravljenje akutnih napadov angioedema pri odraslih in mladoletnih bolnikih s HAE so ocenili v dveh dvojno slepih, randomiziranih, s placebom nadzorovanih študijah in štirih odprtih kliničnih študijah. Odmerki, ki so jih proučevali v kliničnih študijah, segajo od ene viala 2100 e. (kar ustreza 18–40 e./kg) do 50 in 100 e./kg. Učinkovitost zdravila Ruconest pri zdravljenju akutnih napadov angioedema je bila dokazana s pomembno krajšim časom do začetka ublažitve simptomov in časom do minimalnih simptomov ter z maloštevilnimi terapevtskimi neuspehi. Spodnja preglednica prikazuje rezultate (primarni in sekundarni opazovani dogodek) dveh randomiziranih, nadzorovanih študij:

Študija	Zdravljenje	Povprečni čas (minute) do začetka ublažitve (95 % CI)	Povprečni čas do minimalnih simptomov (95 % CI)
C1 1205 RCT	100 e/kg n =13	68 (62, 132) p = 0,001	245 (125, 270) p = 0,04
	50 e/kg n =12	122 (72, 136) p < 0,001	247 (243, 484)
	Fiziološka raztopina n = 13	258 (240, 495)	1101 (970, 1494)
C1 1304 RCT	100 e/kg n =16	62 (40, 75) p = 0,003	480 (243, 723) p = 0,005
	Fiziološka raztopina	508 (70, 720)	1440 (720, 2885)

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

Rezultati odprtih študij so bili skladni z zgornjimi ugotovitvami in podpirajo večkratno uporabo zdravila Ruconest pri zdravljenju naslednjih napadov angioedema.

V randomiziranih, nadzorovanih študijah je 39/41 (95 %) bolnikov, zdravljenih z zdravilom Ruconest, doseglo čas začetka ublažitve v 4 urah. V odprti študiji je 146/151 (97 %) napadov, zdravljenih z enim odmerkom 50 e./kg, doseglo čas ublažitve v 4 urah. Dodatni odmerek 50 e./kg je bil dan pri 17/168 (10 %) napadih.

#### Pediatrična populacija

##### *Otroci*

V odprti študiji z 20 otroki s HAE (starimi od 5 do 14 let) je 64/67 (96 %) napadov, zdravljenih z enim odmerkom 50 e./kg, doseglo čas ublažitve v 4 urah. Dodatni odmerek 50 e./kg je bil dan pri 3/73 (4 %) napadih.

##### *Mladostniki*

Deset bolnikov mladostnikov s HAE (starih 13 do 17 let) je bilo zdravljenih s 50 e./kg zaradi 27 akutnih napadov angioedema in 7 (starih 16 do 17 let) z 2100 e. zaradi 24 akutnih napadov angioedema.

Rezultati učinkovitosti in varnosti pri otrocih in mladostnikih so bili enaki kot pri odraslih.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

#### Porazdelitev

Formalne študije o porazdelitvi niso bile izvedene. Volumen porazdelitve konestata alfa je bil približno 3 l, kar je primerljivo s plazemskim volumenom.

#### Biotransformacija

Na podlagi podatkov študij na živalih se konestat alfa očisti iz krvnega obtoka s presnovo v jetrih z od receptorja odvisno endocitozo, ki ji sledi popolna hidroliza/razgradnja.

Po dajanju zdravila Ruconest (50 e./kg) asimptomatičnim bolnikom s HAE so izmerili  $C_{maks}$  1,36 e./ml. Razpolovni čas izločanja konestata alfa je bil približno 2 uri.

#### Izločanje

Izločanja v obliki nespremenjenega konestata alfa ni, saj se konestat alfa očisti iz krvnega obtoka s presnovo v jetrih z od receptorja odvisno endocitozo, ki ji sledi popolna hidroliza/razgradnja.

#### Pediatrična populacija

##### *Otroci*

Po prejemu odmerka konestata alfa 50 e./kg je bilo pri 18/20 otrok opaziti koncentracije funkcionalnega C1-INH > 70 % običajne koncentracije (spodnja meja običajne ravni) 5 minut in/ali 2–4 ure po prejetju odmerka. Aritmetična sredina funkcionalnega C1-INH  $C_{max}$  za prvi napad je bila 123 % običajne ravni (območje od 62 % do 168 %), vrednost  $AUC_{0-3}$  pa je znašala 171 % običajne vrednosti (območje od 95 % do 244 %).

Model farmakokinetike populacije kaže, da odmerek 50 e./kg doseže koncentracije funkcionalnega C1-INH, ki so > 70 % običajne koncentracije pri 96,0 % otrok, starih od 2 do ≤ 13 let, in pri 90,5 % otrok, starih od 2 do < 5 let.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti enkratnega odmerka, dvotedenske subkronične toksičnosti in lokalne tolerance pri različnih živalskih vrstah,

vključno s podganami, psi, kunci in javanskimi makaki, ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Ne pričakuje se genotoksičnosti in kancerogenega potenciala.

Študije razvoja zarodka/plodu pri podganah in kuncih; enkratni dnevni odmerek vehikla ali 625 e./kg konestata alfa sta bila dana intravensko podganam in kuncem v obdobju parjenja. V študiji na podganah ni prišlo do deformiranosti ploda v skupini, ki je prejela konestat alfa, niti v kontrolni skupini. V študiji toksičnosti za zarodek na kuncih so opazili večjo pojavnost okvare srčnih žil ploda (1,12 % v zdravljeni skupini glede na 0,03 % v predhodnih kontrolah) pri živalih, ki so prejemale konestat alfa.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

saharoza  
natrijev citrat (E331)  
citronska kislina

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

### **6.3 Rok uporabnosti**

4 leta

#### Rekonstituirana raztopina

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo je bila dokazana do 48 ur med 5 °C in 25 °C. Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj. Če zdravila ne uporabite takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik. Hranjenje navadno ne sme biti daljše od 24 ur pri temperaturi 2 °C do 8 °C, razen če je bila rekonstitucija opravljena v kontroliranih in validiranih aseptičnih pogojih.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 25°C.  
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

2100 enot praška konestata alfa v 25 ml viali (steklo vrste 1) z zaporko (silikonizirana klorobutilna guma) in tesnilom „flip-off“ (aluminij in barvna plastika).  
Velikost pakiranja 1 viala.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Vsaka viala zdravila Ruconest je samo za enkratno uporabo.  
Za rekonstitucijo, kombiniranje in mešanje raztopine je treba uporabiti aseptično tehniko.

#### Rekonstitucija

Vsako vialo zdravila Ruconest (2100 e.) se rekonstituira s 14 ml vode za injekcije. Vodo za injekcije je treba dodati počasi, da se izognete močnemu curku na prašek, in rahlo premešati, da v največji možni meri omejite penjenje raztopine. Rekonstituirana raztopina vsebuje 150 e./ml konestata alfa in



je bistra, brezbarvna raztopina.

Rekonstituirano raztopino v vsaki viali je treba vizualno pregledati glede trdnih delcev in spremembe barve. Raztopine, v kateri so trdni delci ali je spremenjene barve, se ne sme uporabiti. Zdravilo je treba uporabiti takoj (glejte poglavje 6.3).

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/10/641/001

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 28. oktober 2010  
Datum zadnjega podaljšanja: 18. september 2015

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

## 1. IME ZDRAVILA

Ruconest 2100 enot prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

### Viala s praškom

Ena viala vsebuje 2100 enot konestat alfa, kar ustreza 2100 enotam na 14 ml po rekonstituciji ali koncentraciji 150 enot/ml.

Konestat alfa je rekombinantni analog humanega zaviralca esteraze C1 (rhC1-INH), pridobljen s tehnologijo rekombinantne DNA v mleku transgenskih kuncev.

1 enota konestat alfa je opredeljena kot enakovredna zaviralni aktivnosti esteraze C1 v 1 ml zlitja normalne plazme.

### Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena viala s praškom vsebuje približno 19,5 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

bel do belkast prašek

Vehikel je bistra, brezbarvna tekočina.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Ruconest je indicirano za zdravljenje akutnih napadov angioedema pri odraslih, mladostnikih in otrocih (starih 2 leti in več) s hereditarnim (dednim) angioedemom (HAE: Hereditary Angioedema) zaradi pomanjkanja zaviralca esteraze C1.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Ruconest je treba uvesti po navodilih in pod nadzorom zdravnika z izkušnjami pri diagnosticiranju in zdravljenju dednega angioedema.

#### Odmerjanje pri odraslih, mladostnikih in otrocih, starih 2 leti in več

##### *Telesna masa do 84 kg*

- Ena intravenska injekcija 50 e./kg telesne mase.

##### *Telesna masa 84 kg ali več*

- Ena intravenska injekcija 4200 e. (2 viali).

V večini primerov za zdravljenje akutnega napada angioedema zadostuje en odmerek zdravila Ruconest.

V primeru nezadostnega kliničnega odziva se lahko da dodatni odmerek (50 e./kg telesne mase do 4200 e.) (glejte poglavje 5.1).

- Pri odraslih in mladostnikih se lahko da dodatni odmerek, če se bolnik ne odzove ustrezno po 120 minutah.

- Pri otrocih se lahko da dodatni odmerek, če se bolnik ne odzove ustrezno po 60 minutah.

V 24 urah se ne sme dati več kot dva odmerka.

#### Izračun odmerka

Ugotovite telesno maso bolnika.

#### *Telesna masa do 84 kg*

- Za bolnike s telesno maso do 84 kg izračunajte potrebni volumen v skladu s spodnjo preglednico:

$$\text{Volumen zdravila za dajanje (ml)} = \frac{\text{telesna masa (kg) krat } 50 \text{ (e./kg)}}{150 \text{ (e./ml)}} = \frac{\text{telesna masa (kg)}}{3}$$

#### *Telesna masa 84 kg ali več*

- Za bolnike s telesno maso 84 kg ali več je potreben volumen za dajanje 28 ml, kar ustreza 4200 e. (2 viali).

#### Pediatrična populacija

Zdravilo Ruconest se lahko uporablja pri pediatričnih bolnikih (starih 2 leti in več) v enakem odmerku kot pri odraslih (50 e./kg telesne mase).

Varnost in učinkovitost zdravila Ruconest pri otrocih, mlajših od 2 let, še nista dokazani. Kliničnih podatkov ni na voljo.

#### Starejši (>65 let):

Podatkov pri bolnikih, starejših od 65 let, je malo.

Ne pričakuje se, da bi se bolniki, starejši od 65 let, na zdravilo Ruconest odzivali drugače.

#### Ledvična okvara

Pri bolnikih z ledvično okvaro ni potrebna prilagoditev odmerka, saj se konestat alfa ne izloča prek ledvic.

#### Jetrna okvara

Kliničnih izkušenj z uporabo zdravila Ruconest pri bolnikih z jetrno okvaro ni. Jetrna okvara lahko podaljša plazemski razpolovni čas konestata alfa, vendar se meni, da to ni klinično pomembno.

Priporočil o prilagoditvi odmerka ni možno dati.

#### Način uporabe

Za intravensko uporabo.

Zdravilo Ruconest mora dajati zdravstveni delavec, dokler bolnik (ali skrbnik) po ustreznem usposabljanju in v dogovoru z zdravstvenim delavcem ni zadostno usposobljen za samostojno dajanje. Za navodila glede rekonstitucije zdravila Ruconest pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

Potrebni volumen rekonstituirane raztopine je treba dati kot počasno intravensko injekcijo v približno 5 minutah.

### **4.3 Kontraindikacije**

- Znana alergija na kunce ali sum nanjo (glejte poglavje 4.4)
- Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Konestat alfa je pridobljen iz mleka transgenskih kuncev in vsebuje sledove kunčjih beljakovin. Pred

uvodbo zdravljenja z zdravilom Ruconest je treba bolnike izprašati o predhodni izpostavljenosti kuncem ter o znakih in simptomih, ki kažejo na alergijsko reakcijo.

Preobčutljivostnih reakcij ni mogoče izključiti in imajo lahko podobne simptome kot napadi angioedema.

Vse bolnike je treba skrbno spremljati in pozorno opazovati glede kakršnihkoli simptomov preobčutljivosti med dajanjem zdravila in po njem. Bolnike je treba poučiti o zgodnjih znakih preobčutljivostnih reakcij, npr. koprivnice, generalizirane urtikarije, stiskanja v prsih, hropenja, hipotenzije in anafilakse. Če se po dajanju zdravila pojavijo ti simptomi, morajo nanje opozoriti svojega zdravnika.

V primeru anafilaktičnih reakcij ali šoka je treba nuditi nujno medicinsko pomoč.

Čeprav je navzkrižna reaktivnost med kravjim in kunčjim mlekom malo verjetna, pri bolnikih, pri katerih je dokazana klinična alergija na kravje mleko, takih navzkrižnih reakcij ni možno izključiti in je bolnika po dajanju zdravila Ruconest treba opazovati glede znakov in simptomov preobčutljivosti.

#### Trombembolični dogodki

Poročali so o resnih arterijskih in venskih trombemboličnih (TE) dogodkih pri priporočenem odmerku katerega drugega zaviralca esteraze C1, izdelanega iz plazme, pri bolnikih z znanimi dejavniki tveganja (npr. vstavljeni katetri, predhodna zgodovina tromboze, ateroskleroza, uporaba oralnih kontraceptivov ali določenih androgenov, morbidna debelost, negibljevost). Bolnike z znanimi dejavniki tveganja je treba skrbno spremljati.

#### Natrij

Ena viala zdravila Ruconest vsebuje 19,5 mg natrija. To morajo upoštevati bolniki, ki so na dieti za nadzorovanim vnosom natrija.

#### Zdravljenje doma in samostojno dajanje

Podatkov o uporabi tega zdravila pri zdravljenju doma ali ob samostojnem dajanju je malo. Možna tveganja, povezana z zdravljenjem doma, so povezana s samostojnim dajanjem in obravnavo neželenih učinkov, zlasti preobčutljivosti. Odločitev o uporabi zdravljenja doma za posameznega bolnika mora sprejeti lečeči zdravnik, ki mora zagotoviti ustrezno usposabljanje in redno preverjanje uporabe.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Znanstvena literatura navaja medsebojno delovanje zdravil, ki vsebujejo tkivni aktivator plazminogena (tPA) in zdravil, ki vsebujejo C1-INH. Zdravila Ruconest se ne sme dajati sočasno z zdravili, ki vsebujejo tPA.

### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

#### Nosečnost in dojenje

Z uporabo zdravila Ruconest pri nosečnicah in doječih materah ni izkušenj.

Ena študija na živalih je pokazala vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Zdravila Ruconest se ne priporoča za uporabo med nosečnostjo ali dojenjem, razen če lečeči zdravnik oceni, da pričakovane koristi prevladajo nad možnimi tveganji.

#### Plodnost

O učinkih zdravila Ruconest na moško ali žensko plodnost ni podatkov.

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Na podlagi znane farmakologije in profila neželenih učinkov zdravila Ruconest ni pričakovati vpliva

na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Vendar pa so po uporabi zdravila Ruconest poročali o glavobolu, vrtoglavici in omotičnosti, ki pa se lahko pojavita tudi zaradi napada HAE. Bolnikom je treba svetovati, naj ne vozijo ali upravljajo strojev, če se pri njih pojavi glavobol, vrtoglavica ali omotičnost.

#### 4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

V kliničnih preizkušanjih z zdravilom Ruconest so opazili en primer preobčutljivosti. Najpogostejši neželeni učinek, ki so ga opazili po dajanju zdravila Ruconest, je slabost.

Tabelarni seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki, o katerih so poročali pri uporabi zdravila Ruconest pri zdravljenju akutnih napadov HAE, pridobljeni iz kliničnih preskušanj in nadzora po prihodu zdravila na trg, so navedeni v spodnjih tabelah. V kliničnih preskušanjih je bila pojavnost neželenih učinkov podobna v vseh skupinah odmerkov in se pri ponovnem dajanju ni povečala.

Pogostnost neželenih učinkov v nadaljevanju je opredeljena v skladu z naslednjo klasifikacijo:

zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ),

pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ),

občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ),

redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ),

zelo redki ( $< 1/10.000$ ),

neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	Neželeni učinek	Pogostnost
Bolezni živčevja	glavobol	občasni
	vrtoglavica	občasni
	hipestezijska	občasni
	omotičnost	občasni
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	otekanje sluhovoda	občasni
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	draženje v grlu	občasni
Bolezni prebavil	navzea	pogosti
	driska	občasni
	nelagodje v trebuhu	občasni
	oralna parestezijska	občasni
Bolezni kože in podkožja	koprivnica	občasni
Bolezni imunskega sistema	Anafilaksija*	občasni
	Preobčutljivostne reakcije*	ni znano

\*Dodatne informacije so na voljo v poglavju 4.4

#### Pediatrična populacija

V okviru kliničnega razvojnega programa je bilo zdravljenih 37 otrok in mladostnikov (starih od 5 do 17 let) s HAE zaradi 124 akutnih napadov angioedema. Pogostost, vrsta in resnost neželenih učinkov pri otrocih in mladostniki so bili podobni kot pri odraslih.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

#### 4.9 Preveliko odmerjanje

Klinične informacije o prevelikem odmerjanju niso na voljo.

### 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

#### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga krvna zdravila, zdravila, za zdravljenje hereditarnega angioedema, oznaka ATC: B06AC04.

Plazemska beljakovina C1-INH je glavni uravnavalec aktivacije sistemov kontakta in komplementa *in vivo*. Bolniki s HAE imajo heterozigotno pomanjkanje plazemske beljakovine C1-INH. Posledično lahko trpijo zaradi nenadzorovane aktivacije sistemov kontakta in komplementa z nastankom vnetnih mediatorjev, ki se klinično pokažejo kot pojav akutnih napadov angioedema.

Konestat alfa, rekombinantna humana sestavina komplementa 1 (C1) zaviralca esteraze (rhC1-INH), je analog humanega C1-INH in se ga pridobiva iz mleka kuncev, ki izražajo kodiranje gena za humani C1-INH. Aminokislinsko zaporedje konestata alfa je identično zaporedju endogenega C1INH.

C1-INH ima zaviralni učinek na številne proteaze (tarčne proteaze) sistemov kontakta in komplementa. *In vitro* so ugotavljali učinek konestata alfa na naslednje tarčne proteaze: aktivirani C1, kalikrein, faktor XIIIa in faktor XIa. Ugotovili so, da je kinetika zaviranja primerljiva s tisto, ugotovljeno za humani C1-INH, pridobljen iz plazme.

Sestavina komplementa (beljakovina) C4 je substrat za aktivirane C1. Bolniki s HAE imajo v obtoku prenizke ravni C4. Glede iz plazme pridobljenega C1-INH farmakodinamični učinki konestata alfa na C4 kažejo od odmerka odvisno ponovno vzpostavitev homeostaze komplementa pri bolnikih s HAE pri ravni aktivnosti C1-INH v plazmi, večji od 0,7 e/ml, ki je spodnja meja normalne vrednosti. Pri bolnikih s HAE zdravilo Ruconest v odmerku 50 e/kg poveča raven aktivnosti C1-INH v plazmi na raven, višjo od 0,7 e/ml, za približno 2 uri (glejte poglavje 5.2).

Učinkovitost in varnost zdravila Ruconest za zdravljenje akutnih napadov angioedema pri odraslih in mladoletnih bolnikih s HAE so ocenili v dveh dvojno slepih, randomiziranih, s placebom nadzorovanih študijah in štirih odprtih kliničnih študijah. Odmerki, ki so jih proučevali v kliničnih študijah, segajo od ene viala 2100 e. (kar ustreza 18–40 e./kg) do 50 in 100 e./kg. Učinkovitost zdravila Ruconest pri zdravljenju akutnih napadov angioedema je bila dokazana s pomembno krajšim časom do začetka ublažitve simptomov in časom do minimalnih simptomov ter z maloštevilnimi terapevtskimi neuspehi. Spodnja preglednica prikazuje rezultate (primarni in sekundarni opazovani dogodek) dveh randomiziranih, nadzorovanih študij:

Študija	Zdravljenje	Povprečni čas (minute) do začetka ublažitve (95 % CI)	Povprečni čas do minimalnih simptomov (95 % CI)
C1 1205 RCT	100 e/kg n=13	68 (62, 132) p = 0,001	245 (125, 270) p = 0,04
	50 e/kg n=12	122 (72, 136) p < 0,001	247 (243, 484)
	Fiziološka raztopina	258 (240, 495)	1101 (970, 1494)

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

Rezultati odprtih študij so bili skladni z zgornjimi ugotovitvami in podpirajo večkratno uporabo zdravila Ruconest pri zdravljenju naslednjih napadov angioedema.

V randomiziranih, nadzorovanih študijah je 39/41 (95 %) bolnikov, zdravljenih z zdravilom Ruconest, doseglo čas začetka ublažitve v 4 urah. V odprti študiji je 146/151 (97 %) napadov, zdravljenih z enim odmerkom 50 e./kg, doseglo čas ublažitve v 4 urah. Dodatni odmerek 50 e./kg je bil dan pri 17/168 (10 %) napadih.

### Pediatrična populacija

#### *Otroci*

V odprti študiji z 20 otroki s HAE (starimi od 5 do 14 let) je 64/67 (96 %) napadov, zdravljenih z enim odmerkom 50 e./kg, doseglo čas ublažitve v 4 urah. Dodatni odmerek 50 e./kg je bil dan pri 3/73 (4 %) napadih.

#### *Mladostniki*

Deset bolnikov mladostnikov s HAE (starih 13 do 17 let) je bilo zdravljenih s 50 e./kg zaradi 27 akutnih napadov angioedema in 7 (starih 16 do 17 let) z 2100 e. zaradi 24 akutnih napadov angioedema.

Rezultati učinkovitosti in varnosti pri mladoletnih bolnikih so bili enaki kot pri odraslih.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Porazdelitev

Formalne študije o porazdelitvi niso bile izvedene. Volumen porazdelitve konestata alfa je bil približno 3 l, kar je primerljivo s plazemskim volumnom.

### Biotransformacija

Na podlagi podatkov študij na živalih se konestat alfa očisti iz krvnega obtoka s presnovo v jetrih z od receptorja odvisno endocitozo, ki ji sledi popolna hidroliza/razgradnja.

Po dajanju zdravila Ruconest (50 e./kg) asimptomatičnim bolnikom s HAE so izmerili  $C_{maks}$  1,36 e./ml. Razpolovni čas izločanja konestata alfa je bil približno 2 uri.

### Izločanje

Izločanja v obliki nespremenjenega konestata alfa ni, saj se konestat alfa očisti iz krvnega obtoka s presnovo v jetrih z od receptorja odvisno endocitozo, ki ji sledi popolna hidroliza/razgradnja.

### Pediatrična populacija

#### *Otroci*

Po prejemu odmerka konestata alfa 50 e./kg je bilo pri 18/20 otrok opaziti koncentracije funkcionalnega C1-INH > 70 % običajne koncentracije (spodnja meja običajne ravni) 5 minut in/ali 2–4 ure po prejetju odmerka. Aritmetična sredina funkcionalnega C1-INH  $C_{max}$  za prvi napad je bila 123 % običajne ravni (območje od 62 % do 168 %), vrednost  $AUC_{0-3}$  pa je znašala 171 % običajne vrednosti (območje od 95 % do 244 %).

Model farmakokinetike populacije kaže, da odmerek 50 e./kg doseže koncentracije funkcionalnega C1-INH, ki so > 70 % običajne koncentracije pri 96,0 % otrok, starih od 2 do ≤ 13 let, in pri 90,5 % otrok, starih od 2 do < 5 let.

### 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti enkratnega odmerka, dvotedenske subkronične toksičnosti in lokalne tolerance pri različnih živalskih vrstah, vključno s podganami, psi, kunci in javanskimi makaki, ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Ne pričakuje se genotoksičnosti in kancerogenega potenciala.

Študije razvoja zarodka/plodu pri podganah in kuncih; enkratni dnevni odmerek vehikla ali 625 e./kg konestata alfa sta bila dana intravensko podganam in kuncem v obdobju parjenja. V študiji na podganah ni prišlo do deformiranosti ploda v skupini, ki je prejela konestat alfa, niti v kontrolni skupini. V študiji toksičnosti za zarodek na kuncih so opazili večjo pojavnost okvare srčnih žil ploda (1,12 % v zdravljeni skupini glede na 0,03 % v predhodnih kontrolah) pri živalih, ki so prejemale konestat alfa.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

Viala s praškom:

saharoza  
natrijev citrat (E331)  
citronska kislina

Viala z vehiklom:

voda za injekcije

### 6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

### 6.3 Rok uporabnosti

4 leta

Rekonstituirana raztopina

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo je bila dokazana do 48 ur med 5 °C in 25 °C. Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj. Če zdravila ne uporabite takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik. Hranjenje navadno ne sme biti daljše od 24 ur pri temperaturi 2 °C do 8 °C, razen če je bila rekonstitucija opravljena v kontroliranih in validiranih aseptičnih pogojih.

### 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Viala s praškom:

Shranjujte pri temperaturi do 25°C.  
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Viala z vehiklom:

Shranjujte pri temperaturi do 25°C.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

### 6.5 Vrsta obojnine in vsebina



Viala s praškom: 2100 enot praška konestata alfa v viali (steklo vrste 1) z zaporko (silikonizirana klorobutilna guma) in tesnilom „flip-off“ (aluminij in barvna plastika).

Viala z vehiklom: 20 ml vode za injekcije v viali (steklo vrste 1) z zaporko (silikonizirana klorobutilna guma) in tesnilom »flip-off« (aluminij in barvna plastika).

Komplet za dajanje zdravila:

- 1 viala s praškom
- 1 viala z vehiklom
- 2 adapterja za viale
- 1 brizga
- 1 komplet za infundiranje s 35 cm cevko in iglo 25 G
- 2 alkoholni blazinici
- 1 sterilni netkani tampon
- 1 samolepilni obliž

## 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Priprava in rokovanje

Vsaka viala zdravila Ruconest je samo za enkratno uporabo.

Zdravilo Ruconest je namenjeno za intravenozno uporabo po rekonstituciji z vodo za injekcije. Za rekonstitucijo, kombiniranje in mešanje raztopine je treba uporabiti aseptično tehniko.

### Rekonstitucija

1. Vsako vialo zdravila Ruconest (2100 e.) je treba rekonstituirati s 14 ml vehikla.
2. Razkužite gumijasto zaporko viale s praškom in vialo z vehiklom, nato pa adapterja za vialo nastavite na vialo z vehiklom in na vialo s praškom, da zaskočita na vrat viale.
3. Brizgo namestite na adapter vialo z vehiklom in vrtite v smeri urinega kazalca, dokler se ne zaskoči na mestu. Izsesajte 14 ml vehikla. Brizgo odstranite z adapterja tako, da jo zavrtite v nasprotno smer, in zavrzite vialo z adapterjem.
4. Brizgo z vehiklom namestite na adapter vialo s praškom in vrtite v smeri urinega kazalca, dokler se ne zaskoči na mestu. Vehikel dodajajte počasi, da se izognete močnemu curku na prašek, in rahlo mešajte, da v največji možni meri omejite penjenje raztopine. Brizgo pustite pritrjeno na adapter. Če je treba pripraviti še eno raztopino, ponovite 3. in 4. korak (za kar potrebujete drugo pakiranje).
5. Rekonstituirana raztopina vsebuje 150 e./ml konestata alfa in je bistra, brezbarvna raztopina. Rekonstituirano raztopino v vsaki viali je treba vizualno pregledati glede trdnih delcev in spremembe barve. Raztopine, v kateri so trdni delci ali je spremenjena barva, se ne sme uporabiti. Majhne količine pene so sprejemljive. Zdravilo je treba uporabiti takoj (glejte poglavje 6.3).

### Uporaba

1. Izsesajte zahtevano količino pripravljene raztopine. Nikoli ne presežite 14 ml na brizgo. Brizgo ali brizge odstranite z adapterja tako, da jo zavrtite v nasprotni smeri od vrtenja urinega kazalca in zavrzite vialo z adapterjem.
2. Na brizgo namestite komplet za infundiranje in vrtite v smeri urinega kazalca, dokler se ne zaskoči na mestu. Brizgo držite tako, da je konica obrnjena navzgor, in nežno pritisnite bat, da se komplet za infundiranje napolni z raztopino.
3. Mesto injiciranja razkužite z alkoholno blazinico. Odstranite pokrovček igle s kompleta za infundiranje in jo previdno vstavite v žilo.
4. Prepričajte se, da je žilna preveza sproščena. Nežno injicirajte raztopino v veno – injicirajte približno 5 minut.
5. Če sta pripravljeni dve brizgi: preganite cevko, da preprečite povratni tok, prazno brizgo odvijte s kompleta za infundiranje (zavrtite v smeri, ki je nasprotna vrtenju urinega kazalca) in jo nemudoma nadomestite z drugo brizgo. Nežno injicirajte raztopino druge brizge.

### Odstranjevanje

Prosimo, da uporabljeni komplet za infundiranje skupaj z iglo, vso neporabljeno raztopino, brizgo in prazno vialo varno odstranite v ustreznih zabojnikih za medicinske odpadke, saj lahko ti pripomočki poškodujejo druge, če niso primerno odstranjeni. Oprema ni namenjena ponovni uporabi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/10/641/002

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 28. oktober 2010  
Datum zadnjega podaljšanja: 18. september 2015

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOGA II**

- A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI) BIOLOŠKE ZDRAVILNE UČINKOVINE IN IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

**A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI) BIOLOŠKE ZDRAVILNE UČINKOVINE IN IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov izdelovalcev biološke zdravilne učinkovine

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

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

Sanofi-Chimie  
Route d'Avignon  
Aramon 3039  
France

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serij

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

**B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

**C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

• **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov Unije (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih..

**D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

• **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba

posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Pred pričetkom trženja zdravila v vsaki državi članici se imetnik dovoljenja za promet z zdravilom s pristojnim nacionalnim organom dogovori o vsebini in obliki izobraževalnega gradiva.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da bodo do začetka trženja vsi zdravstveni delavci, za katere se pričakuje, da bodo predpisovali zdravilo Ruconest, prejeli izobraževalno gradivo.

Izobraževalno gradivo mora vsebovati naslednje:

- Povzetek glavnih značilnosti zdravila in navodilo za uporabo za zdravilo Ruconest.
- Izobraževalno gradivo za zdravstvene delavce.
- Izobraževalno gradivo za nezdravstvene delavce.
- Dnevnik, ki ga je treba dati bolniku, preden prejme zdravilo Ruconest.
- Opozorilno kartico za bolnika, ki jo mora bolnik prejeti pred začetkom uporabe zdravila Ruconest.

Izobraževalno gradivo za zdravstvene delavce mora vsebovati informacije o naslednjih ključnih elementih:

- Da je treba zdravilo Ruconest uvesti po navodilih in pod nadzorom zdravnika z izkušnjami pri diagnosticiranju in zdravljenju dednega angioedema.
- Da je treba bolnike, zdravljene z zdravilom Ruconest, med dajanjem spremljati glede preobčutljivostnih kliničnih znakov in simptomov. Na voljo mora biti takojšnja nujna medicinska pomoč za primer anafilaktične reakcije ali šoka.
- Dejstva, da se zdravilo Ruconest pridobiva iz mleka transgenskih kuncev in vsebuje sledove kunčjih beljakovin (nečistote, povezane z gostiteljem: HRI – Host Related Impurities).
- Da je zdravilo Ruconest kontraindicirano pri vseh bolnikih z znano alergijo na kunce ali sumom nanjo.
- Da imajo lahko bolniki s klinično dokazano alergijo na kravje mleko protitelesa, ki povzročijo navzkrižno reakcijo z nečistotami kunčjega mleka v zdravilu Ruconest.
- Obveznost informiranja bolnika o zgodnjih znakih preobčutljivostnih reakcij, ki vključujejo koprivnico, splošno urtikarijo, stiskanje v prsih, hropenje, hipotenzijo in anafilakso, in da morajo na te simptome opozoriti svojega zdravnika, če se pojavijo.
- Morebitno tveganje preobčutljivostne reakcije tipa III, povzročene z imunskimi kompleksi, zaradi tvorbe protiteles proti HRI. Nasvet glede laboratorijskega programa testiranja imunogenosti za odkrivanje teh protiteles za spremljanje morebitnih bolezni, povzročenih z imunskimi kompleksi, in glede postopka, ki ga je treba upoštevati pri zbiranju in odpremi vzorca krvi v osrednji laboratorij podjetja. To testiranje je treba zagotoviti brezplačno.
- Tveganje tvorbe protiteles anti-C1-INH in s tem morebitno tveganje za tvorjenje nevtralizirajočih protiteles. Nasvet glede laboratorijskega programa testiranja imunogenosti za

ta protitelesa, ki ga zagotovi podjetje za spremljanje morebitnega pojava nevtralizirajočih protiteles, in glede postopka, ki ga je treba upoštevati, za zbiranje in odpremo vzorca krvi v osrednji laboratorij podjetja. To testiranje je treba zagotoviti brezplačno.

- Podatkov o uporabi tega zdravila pri zdravljenju doma ali samostojnem dajanju je malo.
- Odločitev o uporabi zdravljenja doma mora za posameznega bolnika sprejeti lečeči zdravnik.
- Zdravilo Ruconest se lahko uporablja samo pri akutnih napadih hereditarnega (dednega) angioedema.
- Zdravnik mora bolnika ali njegovega skrbnika poučiti in usposobiti za dajanje zdravila zunaj bolnišnične ustanove.
- Usposabljanje mora zajemati naslednje elemente:
  - Previdnostne ukrepe za shranjevanje
  - Izračun odmerka in indikacije (tj. samo akutni napadi hereditarnega angioedema)
  - Pripravo enega odmerka zdravila Ruconest (50 e./kg, do 4200 e.) z rekonstitucijo ene viala ali dveh
  - Način rekonstitucije ene viala s praškom
  - Tehniko intravenoznega injiciranja
  - Navodila za uporabo drugega odmerka zdravila Ruconest
  - Navodila za takojšnjo nujno medicinsko pomoč v primeru neuspešnega dostopa v veno, v primeru neučinkovanja, kakršnega koli neželenega učinka vključno s preobčutljivostjo, ali po samostojnem dajanju zdravila Ruconest zaradi akutnega laringalnega napada HAE
  - Navodila za ukrepanje pri morebitnih neželenih učinkih zdravila, vključno z akutno preobčutljivostno reakcijo
  - Informacije o potrebi pisanja dnevnika za dokumentiranje vsakega odmerka, danega doma, in predložitev tega dnevnika pri vsakem zdravniškem pregledu. Beležiti je treba naslednje:
    - Datum in čas zdravljenja
    - Številko serije in odmerek zdravila
    - Odziv na zdravljenje
    - Kakršne koli neželene dogodke
- Zdravnik je dolžan preveriti, da je nezdravstveni delavec razvil vse potrebne spretnosti ter da je omogočeno varno in učinkovito dajanje zdravila Ruconest zunaj zdravstvene ambulante.
- Obstoj registra po dajanju zdravila v promet, kamor lahko zdravstveni delavci vpisujejo bolnike.

Izobraževalno gradivo za nezdravstvene delavce mora vsebovati informacije o naslednjih ključnih elementih:

- Podatkov o uporabi tega zdravila pri zdravljenju doma ali samostojnem dajanju je malo.
- Pri nekaterih bolnikih lahko zdravnik sprejme odločitev, da se lahko zdravilo Ruconest daje izven bolnišnične ustanove, kar lahko izvaja nezdravstveni delavec, na primer družinski član, ali pa bolnik sam.
- Zdravilo Ruconest se lahko uporablja samo pri akutnih napadih hereditarnega (dednega) angioedema.
- Nezdravstveni delavec mora pred tem pridobiti potrebne spretnosti za varno in učinkovito dajanje zdravila Ruconest zunaj zdravstvene ambulante.
- Zdravnik mora izvesti usposabljanje, ki zajema naslednje elemente:
  - Previdnostne ukrepe za shranjevanje

- Izračun odmerka in indikacije (tj. samo akutni napadi hereditarnega angioedema)
- Pripravo enega odmerka zdravila Ruconest (50 e./kg, do 4200 e.) z rekonstitucijo ene viale ali dveh
- Način rekonstitucije ene viale s praškom
- Tehniko intravenoznega injiciranja
- Način in hitrost odmerjanja enega odmerka zdravila Ruconest
- Navodila za uporabo drugega odmerka zdravila Ruconest
- Navodila za takojšnjo nujno medicinsko pomoč v primeru neuspešnega dostopa v veno, v primeru neučinkovanja, kakršnega koli neželenega učinka, vključno s preobčutljivostjo, ali po samostojnem dajanju zdravila Ruconest zaradi akutnega laringalnega napada HAE
- Informacije o potrebi pisanja dnevnika za dokumentiranje vsakega odmerka, danega doma, in predložitev tega dnevnika pri vsakem zdravniškem pregledu. Zbrane informacije morajo zajemati:
  - Datum in čas zdravljenja
  - Številko serije in odmerek zdravila
  - Odziv na zdravljenje
  - Kakršne koli neželene dogodke

Bolnikov dnevnik mora zajemati naslednje ključne elemente:

- Datum in čas zdravljenja
- Številko serije in odmerek zdravila
- Odziv na zdravljenje
- Kakršni koli neželeni dogodki

Opozorilna kartica za bolnika mora vsebovati naslednje ključne elemente:

- Da prejemajo zdravilo Ruconest za zdravljenje akutnih napadov dednega angioedema.
- Da je zdravilo Ruconest pridobljeno iz mleka transgenskih kuncev in vsebuje sledove kunčjih beljakovin.
- Pomen spremljanja kliničnih znakov in simptomov preobčutljivosti in da morajo bolniki nemudoma poiskati zdravniško pomoč, če razvijejo take simptome med prejetjem ali po prejemu zdravila Ruconest.
- Opozorilo, naj imajo opozorilno kartico pri sebi in jo vedno pokažejo vsakemu zdravstvenemu delavcu, ki jih zdravi zaradi akutnih napadov dednega angioedema.

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**



## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA VIALE****1. IME ZDRAVILA**

Ruconest 2100 Enot prašek za raztopino za injiciranje  
konestat alfa

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

Ena viala vsebuje 2100 e. konestata alfa, kar ustreza 2100 e./14 ml po rekonstituciji ali koncentraciji 150 e./ml.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Pomožne snovi:  
saharoza,  
natrijev citrat (E331),  
citronska kislina.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

prašek za raztopino za injiciranje  
1 viala

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
Za intravensko uporabo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 25°C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/10/641/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Ruconest

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:  
SN:  
NN:

## **PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

### **ŠKATLA KOMPLETA ZA DAJANJE ZDRAVILA**

#### **1. IME ZDRAVILA**

Ruconest 2100 Enot prašek in vehikel za raztopino za injiciranje  
konestat alfa

#### **2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

Ena viala s praškom vsebuje 2100 e. konestata alfa, kar ustreza 2100 e./14 ml po rekonstituciji ali koncentraciji 150 e./ml.

#### **3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Pomožne snovi:  
saharoza,  
natrijev citrat (E331),  
citronska kislina.

#### **4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

En komplet za dajanje zdravila vsebuje:

1 vialo s praškom  
1 vialo z vehiklom  
2 adapterja za vialo  
1 brizgo  
1 komplet za infundiranje z iglo  
2 alkoholni blazinici  
1 sterilni netkani tampon  
1 obliž

#### **5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
Za intravensko uporabo.  
Za enkratno uporabo.

#### **6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 25°C.

Vialo s praškom shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/10/641/002

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Ruconest

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:  
SN:  
NN:

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA VIALE V KOMPLETU ZA DAJANJE ZDRAVILA****1. IME ZDRAVILA**

Ruconest 2100 Enot prašek za raztopino za injiciranje  
konestat alfa

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

Ena viala vsebuje 2100 e. konestata alfa, kar ustreza 2100 e./14 ml po rekonstituciji ali koncentraciji 150 e./ml.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Pomožne snovi:  
saharoza,  
natrijev citrat (E331),  
citronska kislina.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

prašek za raztopino za injiciranje  
1 viala

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
Za intravensko uporabo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom.

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 25°C.

Vialo shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/10/641/002

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Ruconest

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**



**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH  
OVOJNINAH**

**OZNAKA VIALE S PRAŠKOM**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Ruconest 2100 Enot prašek za raztopino za injiciranje  
konestat alfa  
Za IV uporabo.

**2. POSTOPEK UPORABE**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

2100 e. konestata alfa

Po rekonstituciji s 14 ml vode za injicije vsebuje raztopina 150 e. konestata alfa na ml.

**6. DRUGI PODATKI**

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH  
OVOJNINAH**

**OZNAKA VIALE Z VEHIKLOM**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

vehikel za zdravilo Ruconest  
voda za injekcije

**2. POSTOPEK UPORABE**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

20 ml

**6. DRUGI PODATKI**

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### Ruconest 2100 enot prašek za raztopino za injiciranje konestat alfa

**Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso omenjeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Ruconest in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Ruconest
3. Kako uporabljati zdravilo Ruconest
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Ruconest
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### 1. Kaj je zdravilo Ruconest in za kaj ga uporabljamo

Zdravilna učinkovina v zdravilu Ruconest je konestat alfa. Konestat alfa je rekombinantna (ni proizvedena iz krvi) oblika humanega zaviralca C1 (rhC1-INH).

Zdravilo Ruconest lahko uporabljajo odrasli, mladostniki in otroci (stari 2 leti in več) z redko dedno krvno boleznijo, imenovano dedni (hereditarni) angioedem. Tem bolnikom v krvi primanjkuje beljakovine, imenovane zaviralec C1. To lahko vodi k ponavljajočim se napadom otekanja, bolečinam v trebuhu, težavam pri dihanju in drugim simptomom.

Z dajanjem zdravila Ruconest odpravimo pomanjkanje zaviralca C1 in zmanjšamo simptome akutnega napada angioedema.

#### 2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Ruconest

##### Ne uporabljajte zdravila Ruconest

- če ste alergični ali menite, da ste alergični na kunce.
- če ste alergični na konestat alfa ali katero koli sestavino zdravila (navedeno v poglavju 6).

##### Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred uporabo zdravila Ruconest se posvetujte z zdravnikom.

Če imate alergijske reakcije, tj. koprivnico, izpuščaje, srbenje, vrtoglavico, hropenje, težave pri dihanju ali vaš jezik oteče po dajanju zdravila Ruconest, morate poiskati nujno medicinsko pomoč, da se lahko simptome vaše alergijske reakcije nemudoma zdravi.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Ruconest je pomembno, da zdravniku poveste, če imate ali ste imeli težave s strjevanjem krvi (trombotični dogodki). V tem primeru vas bo zdravnik skrbno spremljal.

Preobčutljivostnih reakcij ni mogoče izključiti in imajo lahko podobne simptome kot napadi angioedema.

### Otroci in mladostniki

Tega zdravila ne dajajte otrokom, mlajšim od 2 let. Zdravila Ruconest niso preučevali pri otrocih, mlajših od 5 let. Vaš zdravnik se bo odločil, ali je zdravljenje vašega otroka z zdravilom Ruconest primerno. Potrebno je dodatno spremljanje vašega otroka glede simptomov alergijskih reakcij med dajanjem zdravila in po njem.

### Druga zdravila in zdravilo Ruconest

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Če za akutno zdravljenje krvnih strdkov prejimate aktivatorje plazminogena tkivnega tipa, se sočasno ne smete zdraviti z zdravilom Ruconest.

### Nosečnost in dojenje

Uporaba zdravila Ruconest med nosečnostjo ali dojenjem ni priporočena.

Če načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

### Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ne vozite avtomobila ali upravljajte z orodji ali stroji, če imate po uporabi zdravila Ruconest vrtoglavico ali glavobol.

### Zdravilo Ruconest vsebuje natrij (19,5 mg na vialo)

To morajo upoštevati bolniki, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

## 3. Kako uporabljati zdravilo Ruconest

Zdravilo Ruconest bo uvedel zdravnik specialist za diagnosticiranje in zdravljenje hereditarnega angioedema.

Zdravilo Ruconest vam bo neposredno v veno v trajanju približno 5 minut dal zdravnik ali medicinska sestra. Odmerek, do 2 viali naenkrat, se izračuna na podlagi vaše telesne mase.

V večini primerov zadostuje enkratni odmerek. Vaš zdravnik se lahko odloči, da je potreben dodatni odmerek, če se vaši simptomi ne izboljšajo po 120 minutah (za odrasle in mladostnike) oz. 60 minutah (za otroke). V 24 urah ne smete prejeti več kot 2 odmerka.

Navodila za uporabo so jasno opisana v navodilih za uporabo za zdravnika in so priložena.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

## 4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Če se vaši simptomi poslabšajo in/ali se pri vas pojavijo izpuščaji, mravljinčenje, težave pri dihanju ali pa vam oteče obraz ali jezik, **takoj** poiščite medicinsko pomoč. **To lahko kaže, da ste razvili alergijo na zdravilo Ruconest.**

Med zdravljenjem z zdravilom Ruconest se lahko pojavijo nekateri neželeni učinki:

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- Občutek siljenja na bruhanje (navzea)

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- Bolečine v trebuhu, driska
- Občutek mravljinčenja, zbadanja ali omrtvelosti v ustih
- Glavobol, vrtoglavica
- Zmanjšan občutek za dotik in čutenje na koži ali okončinah
- Draženje v grlu
- Koprivnica
- Otekanje ušes in območja okoli ušes
- Alergijski šok

Neznana: pogostnost ni znana.

- Preobčutljivostne reakcije

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila Ruconest**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in na oznaki viala poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 25°C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Pred dajanjem mora zdravstveni delavec zdravilo Ruconest raztopiti v vodi za injekcije.

Po rekonstituciji je treba zdravilo takoj uporabiti.

Ne uporabljajte tega zdravila, če raztopina spremeni barvo, ali če vsebuje delce.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo Ruconest**

Zdravilna učinkovina je konestat alfa. Ena viala vsebuje 2100 enot (e.) konestata alfa, kar ustreza 2100 enotam na 14 ml po rekonstituciji ali koncentraciji 150 enot/ml.

Pomožne snovi so saharoza, natrijev citrat (E331) in citronska kislina.

### **Izgled zdravila Ruconest in vsebina pakiranja**

Zdravilo Ruconest je pakirano kot ena steklena viala z belim do belkastim praškom za raztopino za injiciranje. Po raztopitvi praška v vodi za injekcije je raztopina bistra in brezbarvna.

Zdravilo Ruconest je na voljo v kartonski škatli, ki vsebuje eno vialo.

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec**

Imetnik dovoljenja za promet:

Pharming Group N.V.

Darwinweg 24

2333 CR Leiden

Nizozemska

Izdelovalec:

Pharming Technologies B.V.

Darwinweg 24  
2333 CR Leiden  
Nizozemska

## Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:  
<http://www.ema.europa.eu> .

-----  
Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

## ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE

### Odmerjanje

*Telesna masa do 84 kg*

- Ena intravenska injekcija 50 e./kg telesne mase.

*Telesna masa 84 kg ali več*

- Ena intravenska injekcija 4200 e. (dve viali).

V večini primerov za zdravljenje akutnega napada angioedema zadostuje en odmerek zdravila Ruconest.

V primeru nezadostnega kliničnega odziva se lahko da dodatni odmerek (50 e./kg telesne mase do 4200 e.).

V 24 urah se ne sme dati več kot dva odmerka.

### Izračun odmerka

Ugotovite telesno maso bolnika.

*Telesna masa do 84 kg*

- Za bolnike s telesno maso do 84 kg izračunajte potrebno količino v skladu s spodnjo preglednico:

$$\text{Količina zdravila za dajanje (ml)} = \frac{\text{telesna masa (kg) krat 50 (e./kg)}}{150 \text{ (e./ml)}} = \frac{\text{telesna masa (kg)}}{3}$$

*Telesna masa 84 kg ali več*

- Za bolnike s telesno maso 84 kg ali več je potrebna količina za dajanje 28 ml, kar ustreza 4200 e. (2 viali).

*Vsako vialo* rekonstituirajte s 14 ml vode za injekcije (glejte poglavje o rekonstituciji spodaj).

Rekonstituirana raztopina v vsaki viali vsebuje 2100 e. konestata alfa kar ustreza 150 e./ml.

Potrebni volumen rekonstituirane raztopine je treba dati kot počasno intravensko injekcijo v približno 5 minutah.

## POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE IN RAVNANJE Z ZDRAVILOM

Vsaka viala zdravila Ruconest je samo za enkratno uporabo.

Za rekonstitucijo, kombiniranje in mešanje raztopine je treba uporabiti aseptično tehniko.

### Rekonstitucija

Vsako vialo zdravila Ruconest (2100 e.) se rekonstituirata s 14 ml vode za injekcije. Vodo za injekcije je

treba dodati počasi, da se izognete močnemu curku na prašek, in rahlo premešati, da v največji možni meri omejite penjenje raztopine. Rekonstituirana raztopina v vsaki viali vsebuje 2100 e. konestata alfa, kar ustreza 150 e./ml, in je bistra, brezbarvna raztopina.

Rekonstituirano raztopino v vsaki viali je treba vizualno pregledati glede trdnih delcev in spremembe barve. Raztopine, v kateri so trdni delci ali je spremenjena barva, se ne sme uporabiti. Zdravilo je treba takoj uporabiti.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.



## Navodilo za uporabo

### Ruconest 2100 enot prašek za in vehikel raztopino za injiciranje konestat alfa

**Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso omenjeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Ruconest in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Ruconest
3. Kako uporabljati zdravilo Ruconest
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Ruconest
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### 1. Kaj je zdravilo Ruconest in za kaj ga uporabljamo

Zdravilna učinkovina v zdravilu Ruconest je konestat alfa. Konestat alfa je rekombinantna (ni proizvedena iz krvi) oblika humanega zaviralca C1 (rhC1-INH).

Zdravilo Ruconest lahko uporabljajo odrasli, mladostniki in otroci (stari 2 leti in več) z redko dedno krvno boleznijo, imenovano dedni (hereditarni) angioedem. Tem bolnikom v krvi primanjkuje beljakovine, imenovane zaviralec C1. To lahko vodi k ponavljajočim se napadom otekanja, bolečinam v trebuhu, težavam pri dihanju in drugim simptomom.

Z dajanjem zdravila Ruconest odpravimo pomanjkanje zaviralca C1 in zmanjšamo simptome akutnega napada angioedema.

#### 2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Ruconest

##### Ne uporabljajte zdravila Ruconest

- če ste alergični ali menite, da ste alergični na kunce.
- če ste alergični na konestat alfa ali katero koli sestavino zdravila (navedeno v poglavju 6).

##### Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred uporabo zdravila Ruconest se posvetujte z zdravnikom.

Če imate alergijske reakcije, tj. koprivnico, izpuščaje, srbenje, vrtoglavico, hropenje, težave pri dihanju ali vaš jezik oteče po dajanju zdravila Ruconest, morate poiskati nujno medicinsko pomoč, da se lahko simptome vaše alergijske reakcije nemudoma zdravi.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Ruconest je pomembno, da zdravniku poveste, če imate ali ste imeli težave s strjevanjem krvi (trombotični dogodki). V tem primeru vas bo zdravnik skrbno spremljal.

Preobčutljivostnih reakcij ni mogoče izključiti in imajo lahko podobne simptome kot napadi angioedema.

### **Otroci in mladostniki**

Tega zdravila ne dajajte otrokom, mlajšim od 2 let. Zdravila Ruconest niso preučevali pri otrocih, mlajših od 5 let. Vaš zdravnik se bo odločil, ali je zdravljenje vašega otroka z zdravilom Ruconest primerno. Potrebno je dodatno spremljanje vašega otroka glede simptomov alergijskih reakcij med dajanjem zdravila in po njem.

### **Druga zdravila in zdravilo Ruconest**

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Če za akutno zdravljenje krvnih strdkov prejimate aktivatorje plazminogena tkivnega tipa, se sočasno ne smete zdraviti z zdravilom Ruconest.

### **Nosečnost in dojenje**

Uporaba zdravila Ruconest med nosečnostjo ali dojenjem ni priporočena.

Če načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Ne vozite avtomobila ali upravljajte z orodji ali stroji, če imate po uporabi zdravila Ruconest vrtoglavico ali glavobol.

### **Zdravilo Ruconest vsebuje (19,5 mg natrija na vialo).**

To morajo upoštevati bolniki, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

## **3. Kako uporabljati zdravilo Ruconest**

Zdravilo Ruconest bo uvedel zdravnik specialist za diagnosticiranje in zdravljenje hereditarnega angioedema.

Zdravilo Ruconest mora dajati zdravstveni delavec, dokler vi ali vaš skrbnik niste zadostno usposobljeni in zmožni za dajanje zdravila Ruconest.

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte napotke v tem navodilu ali navodila zdravnika ali medicinske sestre. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

Zdravilo Ruconest se injicira v veno približno 5 minut. Vaš odmerek se izračuna na podlagi vaše telesne mase.

V večini primerov zadostuje enkratni odmerek. Morda bo potreben dodatni odmerek, če se vaši simptomi ne izboljšajo po 120 minutah (za odrasle in mladostnike) oz. 60 minutah (za otroke). Skladno z izračunom iz 7. koraka v 24 urah ne smete prejeti več kot dveh odmerkov.

Vi ali vaš skrbnik lahko zdravilo Ruconest injicirate šele po tem, ko ste s strani vašega zdravnika ali medicinske sestre prejeli ustrezna navodila in usposabljanje.

#### **Navodila za uporabo**

Zdravila Ruconest ne mešajte ali dajajte z drugimi zdravili ali raztopinami. V nadaljevanju so opisana navodila za pripravo in dajanje zdravila Ruconest.

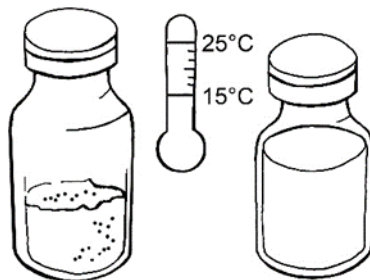
#### **Predn začnete**

- Prepričajte se, da je ovojnina celovita in vsebuje vse komponente, navedene v 6. poglavju teh navodil za uporabo.
- Poleg kompleta potrebujete še:
  - žilno prevezo
  - obliž za pritrditev igle
- Preglejte viale in druge komponente.

- vse vialo morajo biti zapečateni s plastičnim pokrovom in aluminijasto zaporko brez vidnih poškodb, kot so razpoke v steklu.
- preverite datum izteka roka uporabnosti. Nobene komponente v kompletu ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na zunanji ovojnini (veliki škatli).

V posameznem pakiranju imajo lahko različne komponente različne datume izteka roka uporabnosti. Datum izteka roka uporabnosti, naveden na zunanji ovojnini (škatli), navaja datum komponente z najkrajšim rokom uporabnosti.

- Pustite, da potrebno število vial s praškom in vial z vehiklom, zahtevanih v 1. koraku, doseže sobno temperaturo.



#### Priprava raztopine

##### 1. korak: Čiščenje in druge zahteve

- Dobro si umijte roke.
- Potrebne vialo s praškom in vehiklom položite na ravno in čisto površino.
  - telesna masa do 42 kg: 1 viala s praškom in 1 viala z vehiklom
  - telesna masa nad 42 kg: 2 viali s praškom in 2 viali z vehiklom
- Adapterje za vialo položite na delovno površino. Ne odstranite embalaže adapterja.
  - 2 adapterja potrebujete v primeru 1 viala s praškom in 1 viala z vehiklom
  - 4 adapterje potrebujete v primeru 2 vial s praškom in 2 vial z vehiklom
- Brizgo ali brizgi položite na delovno površino. Ne odstranite embalaže brizge.
  - 1 brizgo potrebujete v primeru 1 viala s praškom in 1 viala z vehiklom
  - 2 brizgi potrebujete v primeru 2 vial s praškom in 2 vial z vehiklom

##### 2. korak: Razkuževanje zapork vial

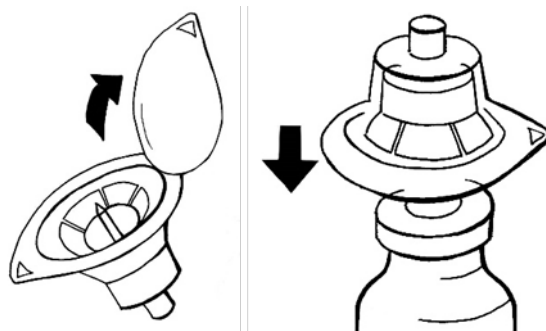
- Z vialo s praškom in vialo z vehiklom odstranite plastični pokrovček »flip-off«.
- Z alkoholno blazinico razkužite vse zapork vial in počakajte vsaj 30 sekund, da se zapork osušijo.



- Po razkuževanju se zapork ne dotikajte s prsti ali katerimi koli drugimi predmeti.

##### 3. korak: Namestitev adapterjev na vialo

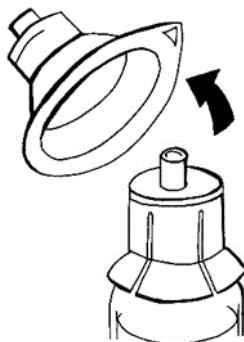
- Z eno roko primite adapter v ovojnini in odstranite pokrov. Adapter mora ostati v svoji plastični ovojnini.
- Adapter nastavite na vialo s praškom, pritiskajte na zaporko, dokler ne zaskoči na vrat vialo.



- Pustite ovojnino na adapterju, dokler ne namestite brizge v 4. in 5. koraku.
- Za vstavitev adapterja v vialo z vehiklom ponovite zgornje korake. Vsi adapterji, dobavljeni v kompletu, so enaki.
- Če morate uporabiti drugo vialo s praškom in vehiklom, ponovite zgornje korake.

#### 4. korak: Vbrizgavanje vehikla

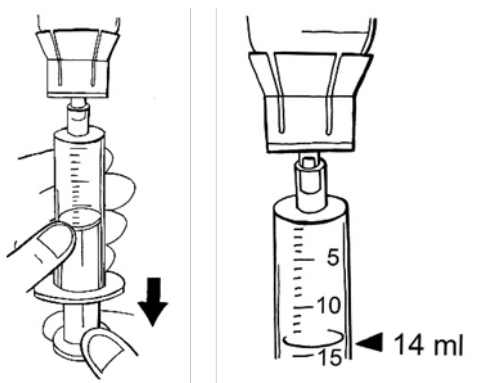
- Sterilno brizgo odstranite iz ovojnine.
- Odstranite ovojnino z adapterja na viali z vehiklom.



- Z eno roko držite adapter. Z drugo roko namestite brizgo in jo zavrtite v smeri urinega kazalca, da zaskoči.



- Celotni sestav – vialo z vehiklom, adapter in brizgo – obrnite na glavo. Držite ga v navpičnem položaju in počasi izsesajte 14 ml vehikla. Če se pojavijo mehurčki, jih poskusite čim bolj omejiti z nežnim trepljanjem brizge in nežnim pritiskanjem bata v brizgo. Nadaljujte s polnjenjem brizge s 14 ml vehikla.



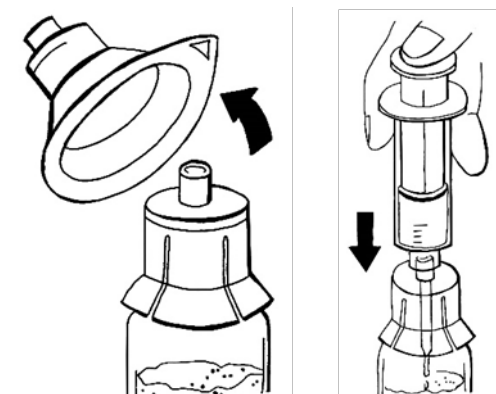
- Brizgo odstranite z adapterja tako, da jo zavrtite v nasprotni smeri od vrtenja urinega kazalca.



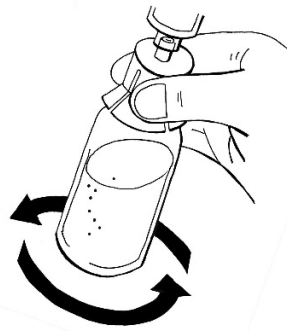
- Preostali vehikel pustite v viali in jo zavrzite.
- Brizgo položite na delovno površino, pri čemer pazite, da se s konico brizge ne boste dotaknili površine ali katerega koli drugega predmeta.

#### 5. korak: Dodajanje vehikla k prašku in raztapljanje

- Odstranite ovojnino z adapterja na viali s praškom.
- Vzemite brizgo z vehiklom, ki ste jo pripravili v 4. koraku.
- Z drugo roko primite adapter in namestite brizgo. Brizgo zavrtite v smeri urinega kazalca, da zaskoči.
- Z eno potezo vehikel počasi vbrizgajte v vialo s praškom, da v največji možni meri preprečite penjenje.



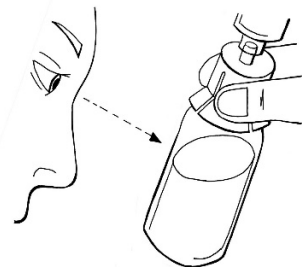
- Brizgo pustite pritrjeno na adapter in nato približno pol minute nežno vrtite vialo. Ne stresajte. Po vrtenju vialo nekaj minut pustite na delovni površini, dokler se raztopina ne zbistri. Če je v viali še neraztopljen prašek, postopek ponovite.



- Če je treba pripraviti še eno raztopino, ponovite 4. in 5. korak.

#### 6. korak: Preverjanje pripravljene raztopine

- Preverite, ali se je prašek v viali oz. vialah popolnoma raztopil in da je bat brizge potisnjen do konca.
- Ko se prašek raztopi, mora biti raztopina bistra in brezbarvna.
- Če je pripravljena raztopina motna, vsebuje delce ali je spremenila barvo, je ne uporabite. V tem primeru obvestite zdravstveno osebje. Majhne količine pene so sprejemljive.



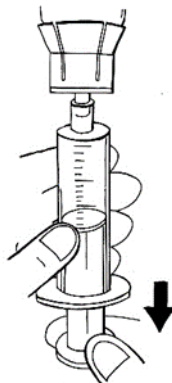
#### 7. korak: Vbrizgavanje pripravljene raztopine

- Izračunajte, koliko mililitrov pripravljene tekočine je treba injicirati.

Telesna masa	Število mililitrov, ki jih je treba injicirati
do 84 kg	telesna masa v kg deljeno s tri
več kot 84 kg	28 ml

- Izsesajte količino pripravljene raztopine, pri čemer naj bo brizga v navpičnem položaju. Če ste pripravili:
  - eno vialo z raztopino, vbrizgajte izračunano količino
  - dve viali in je vaša telesna masa manj kot 84 kg, vbrizgajte na podoben način:
    - a) 14 ml iz prve viale
    - b) iz druge viale vbrizgajte razliko med vašo izračunano količino in 14 ml iz prve viale
  - dve viali in je vaša telesna masa več kot 84 kg, iz vsake viale vbrizgajte 14 ml v vsako brizgo

Če se pojavijo mehurčki, jih poskusite čim bolj omejiti z nežnim trepljanjem brizge in nežnim pritiskanjem bata v brizgo. Nadaljujte s polnjenjem brizge s potrebno količino.



- Nikoli ne presežite količine 14 ml na brizgo.
- Brizgo ali brizgi odstranite z adapterja tako, da jo zavrtite v smeri, ki je nasprotna smeri vrtenja urinega kazalca, in zavrzite vialo ali viali z adapterjem.
- Brizgo ali brizgi položite na delovno površino, pri čemer pazite, da se s konico brizge ne boste dotaknili površine ali katerega koli drugega predmeta.

#### 8. korak: Preverjanje pripravljene raztopine

- Znova preverite količino v brizgi ali brizgah, ki ste jo pripravili v 7. koraku.

#### Injiciranje v veno

Pomembno je, da se pripravljena raztopina injicira neposredno v veno in ne v arterijo ali okoliško tkivo.

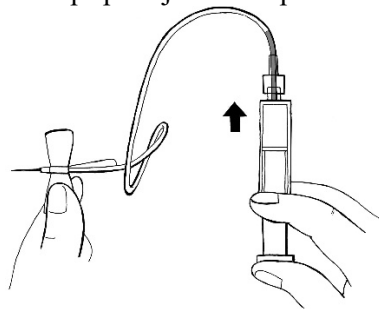
Raztopino zdravila Ruconest injicirajte nemudoma po pripravi, če je mogoče, v sedečem položaju.

#### 9. korak: Zahtevane komponente

- Preverite, da so na delovni površini vse potrebne komponente:
  - 1 ali 2 brizgi s pripravljeno raztopino
  - 1 komplet za infundiranje z iglo 25G
  - 1 alkoholna blazinica
  - 1 sterilni netkani tampon
  - 1 samolepilni obliž
  - 1 žilna preveza
  - 1 obliž za pritrditev igle

#### 10. korak: Priprava kompleta za infundiranje

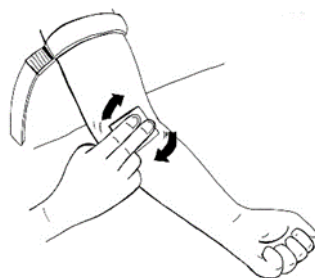
- Odstranite navojno zaporko s tiste strani kompleta za infundiranje, ki nima igle.
- Ta konec držite z eno roko, namestite konico brizge in jo zavrtite v smeri urinega kazalca, da zaskoči.
- Brizgo držite tako, da je konica obrnjena navzgor. Nežno pritisnite bat brizge tako, da se komplet za infundiranje napolni s pripravljeno raztopino.



- Preverite, da v brizgi, cevki za infundiranje ali igli ni zraka.

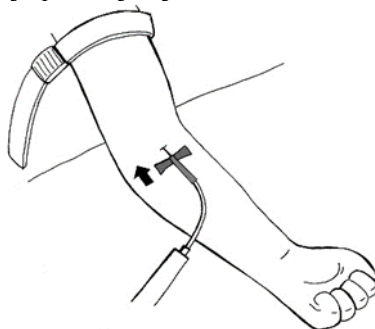
#### 11. korak: Priprava mesta za injiciranje

- Žilno prevezo namestite nad mesto za injiciranje – če je mogoče, na sredo nadlakti. Zategnite jo, da stisnete žilo. Pri tem stisnite tudi pest.
- Z drugo roko zatipajte ustrezno žilo.
- Mesto injiciranja dobro razkužite z alkoholno blazinico in pustite, da se koža osuši.

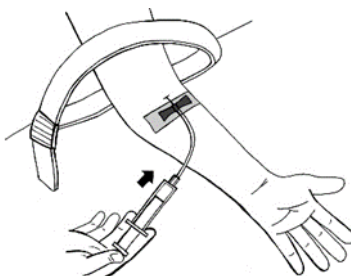


### 12. korak: Aplikacija pripravljene raztopine

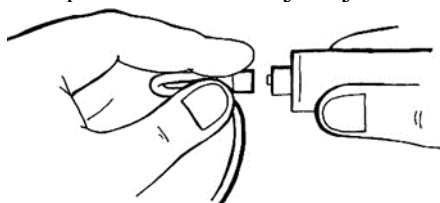
- Odstranite pokrov igle.
- Iglo iz kompleta za infundiranje pod najnižjim možnim kotom previdno vstavite v žilo.



- Obliž dolžine približno 7 cm namestite čez krilca in zavarujte iglo.
- Previdno rahlo povlecite bat brizge, dokler v cevki ne zagledate krvi, s tem se boste prepričali, da je igla v žili.
- Sprostite žilno prevezo.
- Če v cevki ni krvi, odstranite iglo, ponovite vse korake od 11. koraka naprej in znova vstavite iglo.
- Če je prisotna kri, raztopino nežno injicirajte v žilo, kot je prikazano na sliki. Injicirajte približno 5 minut.



- Če ste pripravili dve brizgi:
  - preganite cevko v bližini konektorja kompleta za injiciranje, s tem boste preprečili povratni tok
  - prazno brizgo odvijte s kompleta za infundiranje in jo nemudoma nadomestite z drugo brizgo



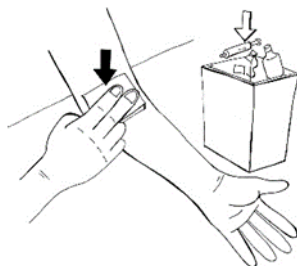
- sprostite cevko in nežno injicirajte to raztopino po enakem postopku kot prvo

### 13. korak: Po injiciranju

- Previdno odstranite obliž za pritrditev igle in jo odstranite iz žile.



- Takoj po odstranitvi igle na mesto injiciranja **pritisnite** sterilni tampon in ga držite nekaj minut, da zmanjšate krvavitev.



- Nato na mesto injiciranja namestite samolepilni obliž.
- Prek igle poveznite rumeni pokrovček.
- Uporabljeni komplet za infundiranje skupaj z iglo, vso neporabljeno raztopino, brizgo in prazno vialo varno odstranite v ustrezni zabojnik za medicinske odpadke, saj lahko ti pripomočki poškodujejo druge, če niso primerno odstranjeni. Oprema ni namenjena ponovni uporabi.

#### 14. korak: Dokumentiranje injiciranja

Prosimo, zabeležite (npr. v svojem dnevniku):

- datum in čas injiciranja
- številko serije na nalepki vial s praškom

#### Če ste uporabili večji odmerek zdravila Ruconest, kot bi smeli

V tem primeru se posvetujte z zdravnikom ali najbližjo bolnišnico.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom.

## 4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Če se vaši simptomi poslabšajo in/ali se pri vas pojavijo izpuščaji, mravljinčenje, težave pri dihanju ali pa vam oteče obraz ali jezik, **takoj** poiščite medicinsko pomoč. **To lahko kaže, da ste razvili alergijo na zdravilo Ruconest.**

Med zdravljenjem z zdravilom Ruconest se lahko pojavijo nekateri neželeni učinki:

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- Občutek siljenja na bruhanje (navzea)

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- Bolečine v trebuhu, driska
- Občutek mravljinčenja, zbadanja ali omrtvelosti v ustih
- Glavobol, vrtoglavica
- Zmanjšan občutek za dotik in čutenje na koži ali okončinah
- Draženje v grlu
- Koprivnica
- Otekanje ušes in območja okoli ušes
- Alergijski šok

Ne znana: pogostnost ni znana.

- Preobčutljivostne reakcije

#### Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite

neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## 5. Shranjevanje zdravila Ruconest

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in na oznaki vialo poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 25°C.

Za zagotovitev zaščite pred svetlobo vialo s praškom shranjujte v originalni ovojnini.

Pred injiciranjem zdravila Ruconest se mora prašek popolnoma raztopiti v vehiklu, priloženem v pakiranju (glejte poglavje 3).

Po rekonstituciji je treba zdravilo takoj uporabiti.

Ne uporabljajte tega zdravila, če po raztapljanju raztopina spremeni barvo ali vsebuje delce. Majhne količine pene so sprejemljive.

## 6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### Kaj vsebuje zdravilo Ruconest

Viala s praškom:

Zdravilna učinkovina je konestat alfa. Ena viala s praškom vsebuje 2100 enot (e.) konestata alfa, kar ustreza 2100 enotam na 14 ml po rekonstituciji ali koncentraciji 150 enot/ml. Pomožne snovi v prašku so saharoza, natrijev citrat (E331) in citronska kislina.

Viala s topilom:

Viala vsebuje vodo za injekcije.

### Izgled zdravila Ruconest in vsebina pakiranja

Zdravilo Ruconest je pakirano kot ena steklena viala z belim do belkastim praškom za raztopino za injiciranje skupaj s stekleno vialo, ki vsebuje bistro, brezbarvno tekočino za raztopitev praška. Po raztopitvi praška v vodi za injekcije je raztopina bistra in brezbarvna.

Zdravilo Ruconest je na voljo skupaj s kompletom za dajanje zdravila v kartonski škatli, ki vsebuje:

- 1 vialo z 2100 e. praška
- 1 vialo z 20 ml vehikla
- 2 adapterja za vialo
- 1 brizgo
- 1 komplet za infundiranje s 35 cm cevko in iglo 25 G
- 2 alkoholni blazinici
- 1 sterilni netkani tampon
- 1 samolepilni obliž

### Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

Imetnik dovoljenja za promet:

Pharming Group N.V.

Darwinweg 24

2333 CR Leiden

Nizozemska

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

### Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:  
<http://www.ema.europa.eu>.

-----  
Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

### ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE

#### Odmerjanje

*Telesna masa do 84 kg*

- Ena intravenska injekcija 50 e./kg telesne mase.

*Telesna masa 84 kg ali več*

- Ena intravenska injekcija 4200 e. (dve viali).

V večini primerov za zdravljenje akutnega napada angioedema zadostuje en odmerek zdravila Ruconest.

V primeru nezadostnega kliničnega odziva se lahko da dodatni odmerek (50 e./kg telesne mase do 4200 e.).

V 24 urah se ne sme dati več kot dva odmerka.

#### Izračun odmerka

Ugotovite telesno maso bolnika.

*Telesna masa do 84 kg*

- Za bolnike s telesno maso do 84 kg izračunajte potrebno količino v skladu s spodnjo preglednico:

$$\text{Količina zdravila za dajanje (ml)} = \frac{\text{telesna masa (kg) krat 50 (e./kg)}}{150 \text{ (e./ml)}} = \frac{\text{telesna masa (kg)}}{3}$$

*Telesna masa 84 kg ali več*

- Za bolnike s telesno maso 84 kg ali več je potrebna količina za dajanje 28 ml, kar ustreza 4200 e. (2 viali).

*Vsako vialo* rekonstituirajte s 14 ml vode za injekcije (glejte poglavje o rekonstituciji spodaj).

Rekonstituirana raztopina v vsaki viali vsebuje 2100 e. konestata alfa kar ustreza 150 e./ml.

Potrebni volumen rekonstituirane raztopine je treba dati kot počasno intravensko injekcijo v približno 5 minutah.

### POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE IN RAVNANJE Z ZDRAVILOM

#### Priprava in rokovanje

Vsaka viala zdravila Ruconest je samo za enkratno uporabo.  
Zdravilo Ruconest je namenjeno za intravenozno uporabo po rekonstituciji z vodo za injekcije.  
Za rekonstitucijo, kombiniranje in mešanje raztopine je treba uporabiti aseptično tehniko.

#### Rekonstitucija

1. Vsako vialo zdravila Ruconest (2100 e.) je treba rekonstituirati s 14 ml vehikla.
2. Razkužite gumijasto zaporko viala s praškom in viala z vehiklom, nato pa adapterja za vialo nastavite na vialo z vehiklom in na vialo s praškom, da zaskočita na vrat viala.
3. Brizgo namestite na adapter viala z vehiklom in vrtite v smeri urinega kazalca, dokler se ne zaskoči na mestu. Izsesajte 14 ml vehikla. Brizgo odstranite z adapterja tako, da jo zavrtite v nasprotno smer, in zavrzite vialo z adapterjem.
4. Brizgo z vehiklom namestite na adapter viala s praškom in vrtite v smeri urinega kazalca, dokler se ne zaskoči na mestu. Vehikel dodajajte počasi, da se izognete močnemu curku na prašek, in rahlo mešajte, da v največji možni meri omejite penjenje raztopine. Brizgo pustite pritrjeno na adapter. Če je treba pripraviti še eno raztopino, ponovite 3. in 4. korak (za kar potrebujete drugo pakiranje).
5. Rekonstituirana raztopina vsebuje 150 e./ml konestata alfa in je bistra, brezbarvna raztopina. Rekonstituirano raztopino v vsaki viali je treba vizualno pregledati glede trdnih delcev in spremembe barve. Raztopine, v kateri so trdni delci ali je spremenjena barva, se ne sme uporabiti. Majhne količine pene so sprejemljive. Zdravilo je treba uporabiti takoj.

#### Uporaba

1. Izsesajte zahtevano količino pripravljene raztopine. Nikoli ne presežite 14 ml na brizgo. Brizgo ali brizge odstranite z adapterja tako, da jo zavrtite v nasprotni smeri od vrtenja urinega kazalca in zavrzite vialo z adapterjem.
2. Na brizgo namestite komplet za infundiranje in vrtite v smeri urinega kazalca, dokler se ne zaskoči na mestu. Brizgo držite tako, da je konica obrnjena navzgor, in nežno pritisnite bat, da se komplet za infundiranje napolni z raztopino.
3. Mesto injiciranja razkužite z alkoholno blazinico. Odstranite pokrovček igle s kompleta za infundiranje in jo previdno vstavite v žilo.
4. Prepričajte se, da je žilna preveza sproščena. Nežno injicirajte raztopino v veno – injicirajte približno 5 minut.
5. Če sta pripravljeni dve brizgi: preganite cevko, da preprečite povratni tok, prazno brizgo odvijte s kompleta za infundiranje (zavrtite v smeri, ki je nasprotna vrtenju urinega kazalca) in jo nemudoma nadomestite z drugo brizgo. Nežno injicirajte raztopino druge brizge.

#### Odstranjevanje

Prosimo, da uporabljeni komplet za infundiranje skupaj z iglo, vso neporabljeno raztopino, brizgo in prazno vialo varno odstranite v ustrezni zabojnik za medicinske odpadke, saj lahko ti pripomočki poškodujejo druge, če niso primerno odstranjeni. Oprema ni namenjena ponovni uporabi.

**PRILOGA IV**  
**ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA SPREMEMBO POGOJEV DOVOLJENJA**  
**(DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

## **Znanstveni zaključki**

Ob upoštevanju poročila Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za konestat alfa je Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) sprejel naslednje znanstvene zaključke:

Glede na razpoložljive podatke o spontanah poročilih, ki v nekaterih primerih vključujejo tesno časovno povezavo, in glede na verjeten mehanizem delovanja odbor PRAC meni, da obstaja vsaj razumna verjetnost za vzročno povezavo med konestatom alfa in

preobčutljivostnimi reakcijami

anafilaksijo

trombemboličnimi dogodki.

Odbor PRAC je zaključil, da je treba temu ustrezno dopolniti informacije o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo konestat alfa.

Odbor CHMP se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

## **Podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom**

Na podlagi znanstvenih zaključkov za konestat alfa odbor CHMP meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) konestat alfa nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Odbor CHMP zato priporoča spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom.