

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ruconest 2100 jednostek, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka zawiera 2100 jednostek konestatu alfa, co po rekonstytucji odpowiada 2100 jednostkom w 14 ml lub stężeniu 150 jednostek/ml.

Konestat alfa jest rekombinowanym analogiem ludzkiego inhibitora esterazy C1 (rhC1-INH) wytwarzanym za pomocą technologii rekombinacji DNA w mleku transgenicznych królików.

Aktywność 1 jednostki konestatu alfa jest określana jako równoważnik aktywności hamującej esterażę C1 obecną w 1 ml zebranego zwykłego osocza.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda fiolka zawiera około 19,5 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Proszek barwy białej do złamanej bieli.

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Ruconest jest wskazany w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (ang. hereditary angioedema, HAE) wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Ruconest należy rozpocząć pod kierunkiem i nadzorem lekarza doświadczonego w rozpoznawaniu i leczeniu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego.

Dawkowanie u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych

Masa ciała do 84 kg

- Jedno wstrzyknięcie dożylnie 50 j./kg masy ciała.

Masa ciała 84 kg lub większa

- Jedno wstrzyknięcie dożylnie 4200 j. (2 fiolki).

W większości przypadków do opanowania ostrego napadu obrzęku naczynioruchowego wystarcza podanie jednej dawki produktu leczniczego Ruconest.

W przypadku niedostatecznej odpowiedzi klinicznej można podać dodatkową dawkę produktu (50 j./kg masy ciała do 4200 j.) według uznania lekarza (patrz punkt 5.1).

- U dorosłych i młodzieży dodatkową dawkę można podać w przypadku niedostatecznej odpowiedzi po upływie 120 minut.
- U dzieci dodatkową dawkę można podać w przypadku niedostatecznej odpowiedzi po upływie

60 minut.

Nie należy podawać więcej niż dwie dawki w ciągu 24 godzin.

Obliczenie dawki

Należy określić masę ciała pacjenta.

Masa ciała do 84 kg

- U pacjentów o masie ciała do 84 kg objętość, którą należy podać, wylicza się na podstawie poniższego wzoru:

$$\text{Objętość do podania (ml)} = \frac{\text{masa ciała (kg)} \text{ razy } 50 \text{ (j./kg)}}{150 \text{ (j./ml)}} = \frac{\text{masa ciała (kg)}}{3}$$

Masa ciała 84 kg lub większa

- U pacjentów o masie ciała 84 kg lub większej objętość, którą należy podać, to 28 ml, co odpowiada 4200 j. (2 fiołki).

Dzieci i młodzież

Ruconest może być stosowany u młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) w takiej samej dawce jak u dorosłych (50 j./kg masy ciała).

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Ruconest u dzieci w wieku poniżej 2 lat. Brak jest dostępnych danych klinicznych.

Osoby w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Dane dotyczące stosowania u osób w wieku powyżej 65 lat są ograniczone.

Brak podstaw wskazujących, że osoby w wieku powyżej 65 lat miałyby inaczej odpowiadać na produkt leczniczy Ruconest.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, ponieważ konestat alfa nie podlega klirensowi nerkowemu.

Zaburzenia czynności wątroby

Brak doświadczenia klinicznego dotyczącego stosowania produktu leczniczego Ruconest u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Zaburzenia czynności wątroby mogą prowadzić do wydłużenia okresu półtrwania konestatu alfa w osoczu, ale nie wydaje się, by mogło to mieć znaczenie kliniczne. Brak zaleceń dotyczących dostosowania dawki.

Sposób podawania

Do podawania dożylnego.

Produkt leczniczy Ruconest powinien być podawany przez wykwalifikowanego pracownika służby zdrowia.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji produktu leczniczego Ruconest przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Potrzebną objętość przygotowanego roztworu należy podać w powolnym wstrzyknięciu dożylnym trwającym około 5 minut.

4.3 Przeciwwskazania

- Znane lub podejrzewane uczulenie na króliki (patrz punkt 4.4)
- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanych produktów.

Konestat alfa jest uzyskiwany z mleka królików transgenicznych i zawiera śladową ilość białka królika. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Ruconest należy przeprowadzić wywiad z pacjentem, dotyczący uprzedniej ekspozycji na antygeny królika oraz wystąpienia przedmiotowych i podmiotowych objawów sugerujących reakcję uczuleniową.

Nie można wykluczyć reakcji nadwrażliwości, których objawy mogą przypominać napady obrzęku naczynioruchowego. Podczas oraz po zakończeniu podawania leku należy dokładnie monitorować stan wszystkich pacjentów i prowadzić uważną obserwację, czy nie występują u nich jakiegokolwiek objawy nadwrażliwości. Należy poinformować pacjentów o wczesnych objawach reakcji nadwrażliwości, np. pokrzywce, pokrzywce uogólnionej, ucisku w klatce piersiowej, świszczącym oddechu, niedociśnieniu tętniczym i reakcji anafilaktycznej. Jeśli takie objawy wystąpią po podaniu leku, pacjenci powinni natychmiast powiadomić lekarza.

W przypadku reakcji anafilaktycznej lub wstrząsu należy zastosować natychmiastowe leczenie. Choć uznaje się, że reakcje krzyżowe między mlekiem krowim a mlekiem królika są mało prawdopodobne, nie można wykluczyć możliwości wystąpienia tego rodzaju reakcji krzyżowych u pacjentów z potwierdzoną klinicznie alergią na mleko krowie. Należy obserwować, czy u pacjentów nie występują podmiotowe i przedmiotowe objawy nadwrażliwości po podaniu produktu Ruconest.

Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

Zgłaszano ciężkie tętnicze i żylny zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (TE) po podaniu zalecanej dawki osocznego inhibitora esterazy C1 u pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka (np. założone na stałe cewniki, zakrzepica w wywiadzie, współistniejąca miażdżycza tętnic, stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych lub niektórych androgenów, chorobliwa otyłość, unieruchomienie). Należy ściśle monitorować pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka.

Sód

Każda fiolka produktu Ruconest zawiera 19,5 mg sodu. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

W literaturze naukowej opisano interakcje pomiędzy aktywatorem plazminogenu tkankowego (ang. tissue-type plasminogen activator, tPA) i produktami leczniczymi zawierającymi C1-INH. Nie należy jednocześnie stosować produktu leczniczego Ruconest i tPA.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża i karmienie piersią

Brak doświadczenia dotyczącego stosowania produktu leczniczego Ruconest u kobiet w ciąży i karmiących piersią.

W jednym badaniu na zwierzętach obserwowano szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Produkt leczniczy Ruconest nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży i karmienia piersią, z wyjątkiem sytuacji, kiedy lekarz prowadzący uzna, że korzyści z leczenia przewyższają możliwe ryzyko.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu produktu leczniczego Ruconest na płodność mężczyzn i kobiet.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Na podstawie poznanego profilu farmakologicznego i działań niepożądanych produktu leczniczego Ruconest, nie oczekuje się wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak po podaniu produktu leczniczego Ruconest zgłaszano bóle głowy, zawroty głowy i oszołomienie, które mogą również być wynikiem napadu HAE. Pacjentom należy zalecić, aby nie prowadzili pojazdów ani nie obsługiwali maszyn, jeśli odczuwają ból głowy, zawroty głowy lub oszołomienie.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych zaobserwowano jeden przypadek nadwrażliwości po zastosowaniu produktu Ruconest. Najczęściej występującym działaniem niepożądanym po podaniu produktu Ruconest są nudności.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania produktu Ruconest w leczeniu ostrych napadów HAE, które wystąpiły w badaniach klinicznych i w okresie nadzoru po wprowadzeniu do obrotu, przedstawiono w poniższej tabeli. W badaniach klinicznych częstość występowania działań niepożądanych była podobna we wszystkich grupach dawkowania i nie zwiększała się po podaniu wielokrotnym.

Częstość występowania niżej wymienionych działań niepożądanych określono, stosując następującą konwencję:

Bardzo często ($\geq 1/10$),

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),

Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$),

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$),

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$),

Nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Niezbyt często
	Zawroty głowy	Niezbyt często
	Niedoczulica	Niezbyt często
	Oszłołomienie	Niezbyt często
Zaburzenia ucha i błędnika	Obrzęk ucha	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Podrażnienie gardła	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Często
	Biegunka	Niezbyt często
	Dyskomfort w jamie brzusznej	Niezbyt często
	Zaburzenia czucia w obrębie jamy ustnej	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Pokrzywka	Niezbyt często
Zaburzenia układu	Anafilaksja*	Niezbyt często

immunologicznego	Reakcje nadwrażliwości*	Częstość nieznana
------------------	-------------------------	-------------------

* Dalsze informacje są dostępne w punkcie 4.4

Dzieci i młodzież

W programie badań klinicznych 37 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży (w wieku od 5 do 17 lat) z HAE było leczonych z powodu 124 ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego. Częstość występowania, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u dzieci i młodzieży były podobne jak u pacjentów dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Brak danych klinicznych dotyczących przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki hematologiczne; leki stosowane w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym, kod ATC: B06AC04.

Białko osocza C1-INH jest głównym regulatorem aktywacji układu kontaktu i układu dopełniacza *in vivo*. U pacjentów z HAE występuje heterozygotyczny niedobór białka osocza C1-INH. Z tego powodu może u nich dochodzić do niekontrolowanej aktywacji układu kontaktu i dopełniacza z wytwarzaniem mediatorów reakcji zapalnej, co klinicznie przejawia się występowaniem ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego.

Konestat alfa, rekombinowany inhibitor esterazy składowej 1 (C1) ludzkiego układu dopełniacza (rhC1-INH), jest analogiem ludzkiego C1-INH uzyskiwanym z mleka królików zawierających gen kodujący ludzki C1-INH. Sekwencja aminokwasów w konestacie alfa jest identyczna jak w ludzkim C1-INH.

C1-INH wywiera hamujący wpływ na wiele proteaz (proteazy docelowe) układu kontaktu i układu dopełniacza. Oceniono wpływ konestatu alfa na następujące proteazy docelowe *in vitro*: aktywowane C1, kalikreina, czynnik XIIa i czynnik XIa. Wykazano, że właściwości hamujące są porównywalne z obserwowanymi dla C1-INH pochodzącego z osocza ludzkiego.

Składowa dopełniacza (białko) C4 jest substratem dla aktywowanych C1. Pacjenci z HAE mają małe stężenia C4 w krążeniu. Tak jak w przypadku C1-INH pochodzącego z osocza ludzkiego, wpływ farmakodynamiczny konestatu alfa na C4 polega na zależnym od dawki przywróceniu homeostazy układu dopełniacza u pacjentów z HAE z aktywnością C1-INH w osoczu powyżej 0,7 j./ml, co stanowi dolną granicę zakresu prawidłowego. U pacjentów z HAE produkt leczniczy Ruconest w dawce 50 j./kg zwiększa aktywność C1-INH w osoczu do ponad 0,7 j./ml na około 2 godziny (patrz punkt 5.2).

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Ruconest w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u pacjentów dorosłych i młodzieży z HAE oceniono w dwóch randomizowanych badaniach klinicznych z podwójnie ślełą próbą i grupą kontrolną placebo oraz w czterech badaniach klinicznych prowadzonych metodą próby otwartej. W powyższych badaniach klinicznych oceniano dawki w zakresie od jednej fiołki 2100 j. (co

odpowiada 18-40 j./kg) do 50 i 100 j./kg. Skuteczność produktu leczniczego Ruconest stosowanego w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego potwierdzono na podstawie istotnego skrócenia czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów i czasu do wystąpienia minimalnych objawów oraz małej liczby niepowodzeń leczenia. W poniższej tabeli przedstawiono wyniki (pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe) z dwóch badań z randomizacją i grupą kontrolną:

Badanie	Leczenie	Czas (minuty) do rozpoczęcia ustępowania objawów mediana (95% CI)	Czas (minuty) do wystąpienia minimalnych objawów mediana (95% CI)
C1 1205 RCT	100 j./kg n = 13	68 (62, 132) p = 0,001	245 (125, 270) p = 0,04
	50 j./kg n = 12	122 (72, 136) p < 0,001	247 (243, 484)
	Roztwór soli fizjologicznej n = 13	258 (240, 495)	1101 (970, 1494)
C1 1304 RCT	100 j./kg n = 16	62 (40, 75) p = 0,003	480 (243, 723) p = 0,005
	Roztwór soli fizjologicznej n = 16	508 (70, 720)	1440 (720, 2885)

Wyniki badań prowadzonych metodą otwartej próby były zgodne z powyższymi wynikami i stanowią poparcie dla wielokrotnego podawania produktu Ruconest w leczeniu kolejnych napadów obrzęku naczynioruchowego.

W randomizowanych badaniach z grupą kontrolną u 39/41 (95%) pacjentów leczonych produktem Ruconest objawy zaczęły ustępować w ciągu 4 godzin. W badaniu z próbą otwartą w przypadku 146/151 (97%) napadów leczonych jednorazową dawką 50 j./kg objawy zaczęły ustępować w ciągu 4 godzin. Dodatkową dawkę 50 j./kg podano w przypadku 17/168 (10%) napadów.

Dzieci i młodzież

Dzieci

W otwartym badaniu przeprowadzonym u 20 dzieci z HAE (w wieku od 5 do 14 lat), w przypadku 64/67 (96%) napadów leczonych pojedynczą dawką 50 j./kg rozpoczęcie ustępowania objawów uzyskano w ciągu 4 godzin. W przypadku 3/73 (4%) napadów podano dodatkową dawkę 50 j./kg.

Młodzież

Dziesięciu nastoletnich pacjentów z HAE (w wieku od 13 do 17 lat) leczono dawką 50 j./kg w 27 ostrych napadach obrzęku naczynioruchowego, a siedmiu (w wieku od 16 do 17 lat) – dawką 2100 j. w 24 ostrych napadach obrzęku naczynioruchowego.

Wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego u dzieci i młodzieży były podobne jak u pacjentów dorosłych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dystrybucja

Nie przeprowadzono oficjalnych badań dotyczących dystrybucji. Objętość dystrybucji konestatu alfa wyniosła w przybliżeniu 3 l, co odpowiada objętości osocza.

Metabolizm i eliminacja

Na podstawie wyników badań na zwierzętach stwierdzono, że konestat alfa jest eliminowany z krążenia przez wątrobę w drodze endocytozy za pośrednictwem receptorów, po której następuje całkowita hydroliza (rozpad).

Po podaniu produktu leczniczego Ruconest (50 j./kg) pacjentom z bezobjawowym HAE, C_{max} wynosiło 1,36 j./ml. Okres półtrwania konestatu alfa wyniósł w przybliżeniu 2 godziny.

Wydalenie

Nie zachodzi wydalenie, ponieważ konestat alfa jest usuwany z krążenia w drodze endocytozy za pośrednictwem receptorów, po której następuje całkowita hydroliza/rozpad w wątrobie.

Dzieci i młodzież

Dzieci

Po otrzymaniu konestatu alfa w dawce 50 j./kg, u 18/20 dzieci uzyskano stężenia funkcjonalnego C1-INH >70% prawidłowej wartości (dolna granica normy) w punktach czasowych po 5 minutach i (lub) 2-4 godzinach od podania dawki. Arytmetyczna średnia C_{max} funkcjonalnego C1-INH dla pierwszego napadu wynosiła 123% normy (zakres od 62% do 168%), a AUC_{0-3} wynosiło 171% normy (zakres od 95% do 244%).

Model dla populacji do oceny farmakokinetyki (PK) wykazuje, że po podaniu dawki 50 j./kg uzyskane zostanie stężenie funkcjonalnego C1-INH >70% prawidłowej wartości u 96,0% dzieci w wieku od 2 do ≤13 lat oraz u 90,5% dzieci w wieku od 2 do <5 lat.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne z przeprowadzonych u wielu gatunków zwierząt, w tym szczurów, psów, królików i małp *Cynomolgus*, badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu dawki pojedynczej, toksyczności przewlekłej w okresie dwutygodniowym i tolerancji miejscowej, nie ujawniają żadnego zagrożenia dla człowieka w związku ze stosowaniem konestatu alfa. Nie oczekuje się genotoksyczności ani działania rakotwórczego.

Badania na zarodkach i płodach u szczurów i królików: ciężarnym samicom szczurów i królików podawano dożylnie dobową jednorazową dawkę nośnika lub 625 j./kg konestatu alfa. W badaniu na szczurach nie wykazano wad rozwojowych płodu – ani w grupie otrzymującej konestat alfa, ani w grupie kontrolnej. W badaniu na królikach dotyczącym oceny toksycznego wpływu na zarodek u zwierząt, którym podawano konestat alfa, obserwowano zwiększenie częstości występowania wad naczyń serca u płodu (1,12% w grupie leczonej w porównaniu z 0,03% w grupie kontroli historycznej).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sacharoza
Sodu cytrynian (E331)
Kwas cytrynowy

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

4 lata.

Przygotowany roztwór

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną przygotowanego roztworu w okresie 48 godzin w temperaturze od 5°C do 25°C. Ze względów mikrobiologicznych przygotowany produkt

lecniczy należy użyć natychmiast. Jeśli roztwór nie zostanie podany natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik. Roztworu nie należy przechowywać dłużej niż 24 godziny w temperaturze 2°C do 8°C, jeśli rekonstytucję wykonano w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

2100 jednostek konestatu alfa, proszek w fiolce 25 ml (szklanej typu 1) z korkiem (kautczuk silikonowy chlorobutyłowy) i kapsłem (aluminium i barwiony plastik).

Wielkość opakowania – 1 fiołka.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Jedna fiołka produktu leczniczego Ruconest jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użycia.

Rekonstytucja, łączenie i mieszanie roztworów powinno odbywać się w warunkach aseptycznych.

Rekonstytucja

Zawartość każdej fiołki produktu leczniczego Ruconest (2100 j.) należy rozpuścić w 14 ml wody do wstrzykiwań. Wodę do wstrzykiwań należy dodawać powoli, aby zapobiec silnemu działaniu na proszek, i mieszać delikatnie, aby zminimalizować spienianie roztworu. Przygotowany roztwór zawiera 150 j./ml konestatu alfa w postaci klarownego, bezbarwnego roztworu.

W każdej fiołce należy sprawdzić, czy w przygotowanym roztworze nie występują cząstki stałe i czy roztwór nie zmienił barwy. Nie należy stosować roztworu, który zawiera cząstki lub zmienił barwę. Produkt leczniczy należy niezwłocznie użyć (patrz punkt 6.3).

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/10/641/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28 października 2010

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18 września 2015

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ruconest 2100 jednostek, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Fiolka z proszkiem

Jedna fiolka zawiera 2100 jednostek konestatu alfa, co po rekonstytucji odpowiada 2100 jednostkom w 14 ml lub stężeniu 150 jednostek/ml.

Konestat alfa jest rekombinowanym analogiem ludzkiego inhibitora esterazy C1 (rhC1-INH) wytwarzanym za pomocą technologii rekombinacji DNA w mleku transgenicznych królików.

Aktywność 1 jednostki konestatu alfa jest określana jako równoważnik aktywności hamującej esterażę C1 obecną w 1 ml zebranego zwykłego osocza.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda fiolka z proszkiem zawiera około 19,5 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Proszek barwy białej do złamanej bieli.

Rozpuszczalnik jest klarownym, bezbarwnym płynem.

4. SZCZEGÓLWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Ruconest jest wskazany w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (ang. hereditary angioedema, HAE) wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Ruconest należy rozpocząć pod kierunkiem i nadzorem lekarza doświadczonego w rozpoznawaniu i leczeniu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego.

Dawkowanie u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych

Masa ciała do 84 kg

- Jedno wstrzyknięcie dożylnie 50 j./kg masy ciała.

Masa ciała 84 kg lub większa

- Jedno wstrzyknięcie dożylnie 4200 j. (2 fiolki).

W większości przypadków do opanowania ostrego napadu obrzęku naczynioruchowego wystarcza podanie jednej dawki produktu leczniczego Ruconest.

W przypadku niedostatecznej odpowiedzi klinicznej można podać dodatkową dawkę produktu (50 j./kg masy ciała do 4200 j.) (patrz punkt 5.1).

- U dorosłych i młodzieży dodatkową dawkę można podać w przypadku niedostatecznej

- odpowiedzi po upływie 120 minut.
- U dzieci dodatkową dawkę można podać w przypadku niedostatecznej odpowiedzi po upływie 60 minut.

Nie należy podawać więcej niż dwie dawki w ciągu 24 godzin.

Obliczenie dawki

Należy określić masę ciała pacjenta.

Masa ciała do 84 kg

- U pacjentów o masie ciała do 84 kg objętość, którą należy podać, wylicza się na podstawie poniższego wzoru:

$$\text{Objętość do podania (ml)} = \frac{\text{masa ciała (kg) razy } 50 \text{ (j./kg)}}{150 \text{ (j./ml)}} = \frac{\text{masa ciała (kg)}}{3}$$

Masa ciała 84 kg lub większa

- U pacjentów o masie ciała 84 kg lub większej objętość, którą należy podać, to 28 ml, co odpowiada 4200 j. (2 fiołki).

Dzieci i młodzież

Ruconest może być stosowany u młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) w takiej samej dawce jak u dorosłych (50 j./kg masy ciała).

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Ruconest u dzieci w wieku poniżej 2 lat. Brak jest dostępnych danych klinicznych.

Osoby w podeszłym wieku (>65 lat)

Dane dotyczące stosowania u osób w wieku powyżej 65 lat są ograniczone.

Brak podstaw wskazujących, że osoby w wieku powyżej 65 lat miałyby inaczej odpowiadać na produkt leczniczy Ruconest.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, ponieważ konestat alfa nie podlega klirensowi nerkowemu.

Zaburzenia czynności wątroby

Brak doświadczenia klinicznego dotyczącego stosowania produktu leczniczego Ruconest u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Zaburzenia czynności wątroby mogą prowadzić do wydłużenia okresu półtrwania konestatu alfa w osoczu, ale nie wydaje się, by mogło to mieć znaczenie kliniczne. Brak zaleceń dotyczących dostosowania dawki.

Sposób podawania

Do podawania dożylnego.

Produkt leczniczy Ruconest musi być podawany przez wykwalifikowanego pracownika służby zdrowia do czasu, aż pacjent (lub jego opiekun) będzie w stanie podawać produkt po odbyciu odpowiedniego szkolenia oraz w porozumieniu z pracownikiem służby zdrowia.

Instrukcja dotycząca rekonstrukcji produktu leczniczego Ruconest przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Potrzebną objętość przygotowanego roztworu należy podać w powolnym wstrzyknięciu dożylnym trwającym około 5 minut.

4.3 Przeciwwskazania

- Znane lub podejrzewane uczulenie na króliki (patrz punkt 4.4)
- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanych produktów.

Konestat alfa jest uzyskiwany z mleka królików transgenicznych i zawiera śladową ilość białka królika. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Ruconest należy przeprowadzić wywiad z pacjentem, dotyczący uprzedniej ekspozycji na antygeny królika oraz wystąpienia przedmiotowych i podmiotowych objawów sugerujących reakcję uczuleniową.

Nie można wykluczyć reakcji nadwrażliwości, których objawy mogą przypominać napady obrzęku naczynioruchowego. Podczas oraz po zakończeniu podawania leku należy dokładnie monitorować stan wszystkich pacjentów i prowadzić uważną obserwację, czy nie występują u nich jakiegokolwiek objawy nadwrażliwości. Należy poinformować pacjentów o wczesnych objawach reakcji nadwrażliwości, np.: pokrzywce, pokrzywce uogólnionej, ucisku w klatce piersiowej, świszczącym oddechu, niedociśnieniu tętniczym i reakcji anafilaktycznej. Jeśli takie objawy wystąpią po podaniu leku, pacjenci powinni natychmiast powiadomić lekarza.

W przypadku reakcji anafilaktycznej lub wstrząsu należy zastosować natychmiastowe leczenie. Choć uznaje się, że reakcje krzyżowe między mlekiem krowim a mlekiem królika są mało prawdopodobne, nie można wykluczyć możliwości wystąpienia tego rodzaju reakcji krzyżowych u pacjentów z potwierdzoną klinicznie alergią na mleko krowie. Należy obserwować, czy u pacjentów nie występują podmiotowe i przedmiotowe objawy nadwrażliwości po podaniu produktu Ruconest.

Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

Ciężkie tętnicze i żyłne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (TE) zgłaszano po podaniu zalecanej dawki osocznego inhibitora esterazy C1 u pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka (np. założone na stałe cewniki, zakrzepica w wywiadzie, współistniejąca miażdżycza tętnic, stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych lub niektórych androgenów, chorobliwa otyłość, unieruchomienie). Należy ściśle monitorować pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka.

Sód

Każda fiolka produktu Ruconest zawiera 19,5 mg sodu. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

Leczenie w warunkach domowych i samodzielne podawanie produktu

Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania produktu w warunkach domowych oraz samodzielnego stosowania produktu. Potencjalne zagrożenia związane z leczeniem w warunkach domowych wiążą się z samym podawaniem produktu oraz z leczeniem działań niepożądanych, w szczególności reakcji nadwrażliwości. Decyzja o zastosowaniu leczenia w warunkach domowych u każdego pacjenta powinna być podjęta przez lekarza prowadzącego, który powinien zadbać o odpowiednie przeszkolenie oraz okresową kontrolę stosowania produktu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

W literaturze naukowej opisano interakcje pomiędzy aktywatorem plazminogenu tkankowego (ang. tissue-type plasminogen activator, tPA) i produktami leczniczymi zawierającymi C1-INH. Nie należy jednocześnie stosować produktu leczniczego Ruconest i tPA.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża i karmienie piersią

Brak doświadczenia dotyczącego stosowania produktu leczniczego Ruconest u kobiet w ciąży i karmiących piersią.

W jednym badaniu na zwierzętach obserwowano szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Produkt leczniczy Ruconest nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży i karmienia piersią, z wyjątkiem sytuacji, kiedy lekarz prowadzący uzna, że korzyści z leczenia przewyższają możliwe ryzyko.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu produktu leczniczego Ruconest na płodność mężczyzn i kobiet.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Na podstawie poznanego profilu farmakologicznego i działań niepożądanych produktu leczniczego Ruconest, nie oczekuje się wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Jednak po podaniu produktu leczniczego Ruconest zgłaszano bóle głowy, zawroty głowy i oszołomienie, które mogą również być wynikiem napadu HAE. Pacjentom należy zalecić, aby nie prowadzili pojazdów ani nie obsługiwali maszyn, jeśli odczuwają ból głowy, zawroty głowy lub oszołomienie.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych zaobserwowano jeden przypadek nadwrażliwości po zastosowaniu produktu Ruconest. Najczęściej występującym działaniem niepożądanym po podaniu produktu Ruconest są nudności.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania produktu Ruconest w leczeniu ostrych napadów HAE, które wystąpiły w badaniach klinicznych i w okresie nadzoru po wprowadzeniu do obrotu przedstawiono w poniższej tabeli. W badaniach klinicznych częstość występowania działań niepożądanych była podobna we wszystkich grupach dawkowania i nie zwiększała się po podaniu wielokrotnym.

Częstość występowania niżej wymienionych działań niepożądanych określono, stosując następującą konwencję:

Bardzo często ($\geq 1/10$),

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),

Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$),

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$),

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$),

Nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Niezbyt często
	Zawroty głowy	Niezbyt często
	Niedoczulica	Niezbyt często
	Oszłołomienie	Niezbyt często
Zaburzenia ucha i błędnika	Obrzęk ucha	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Podrażnienie gardła	Niezbyt często

Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Często
	Biegunka	Niezbyt często
	Dyskomfort w jamie brzusznej	Niezbyt często
	Zaburzenia czucia w obrębie jamy ustnej	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Pokrzywka	Niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	Anafilaksja*	Niezbyt często
	Reakcje nadwrażliwości*	Częstość nieznana

* Dalsze informacje są dostępne w punkcie 4.4

Dzieci i młodzież

W programie badań klinicznych 37 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży (w wieku od 5 do 17 lat) z HAE było leczonych z powodu 124 ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego. Częstość występowania, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u dzieci i młodzieży były podobne jak u pacjentów dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Brak danych klinicznych dotyczących przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki hematologiczne; leki stosowane w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym, kod ATC: B06AC04.

Białko osocza C1-INH jest głównym regulatorem aktywacji układu kontaktu i układu dopełniacza *in vivo*. U pacjentów z HAE występuje heterozygotyczny niedobór białka osocza C1-INH. Z tego powodu może u nich dochodzić do niekontrolowanej aktywacji układu kontaktu i dopełniacza z wytwarzaniem mediatorów reakcji zapalnej, co klinicznie przejawia się występowaniem ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego.

Konestat alfa, rekombinowany inhibitor esterazy składowej 1 (C1) ludzkiego układu dopełniacza (rhC1-INH), jest analogiem ludzkiego C1-INH uzyskiwanym z mleka królików zawierających gen kodujący ludzki C1-INH. Sekwencja aminokwasów w konestacie alfa jest identyczna jak w ludzkim C1-INH.

C1-INH wywiera hamujący wpływ na wiele proteaz (proteazy docelowe) układu kontaktu i układu dopełniacza. Oceniono wpływ konestatu alfa na następujące proteazy docelowe *in vitro*: aktywowane C1, kalikreina, czynnik XIIa i czynnik XIa. Wykazano, że właściwości hamujące są porównywalne z obserwowanymi dla C1-INH pochodzącego z osocza ludzkiego.

Składowa dopełniacza (białko) C4 jest substratem dla aktywowanych C1. Pacjenci z HAE mają

małe stężenia C4 w krążeniu. Tak jak w przypadku C1-INH pochodzącego z osocza ludzkiego, wpływ farmakodynamiczny konestatu alfa na C4 polega na zależnym od dawki przywróceniu homeostazy układu dopełniacza u pacjentów z HAE z aktywnością C1-INH w osoczu powyżej 0,7 j./ml, co stanowi dolną granicę zakresu prawidłowego. U pacjentów z HAE produkt leczniczy Ruconest w dawce 50 j./kg zwiększa aktywność C1-INH w osoczu do ponad 0,7 j./ml na około 2 godziny (patrz punkt 5.2).

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Ruconest w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u pacjentów dorosłych i młodzieży z HAE oceniono w dwóch randomizowanych badaniach klinicznych z podwójnie ślełą próbą i grupą kontrolną placebo oraz w czterech badaniach klinicznych prowadzonych metodą próby otwartej. W powyższych badaniach klinicznych oceniano dawki w zakresie od jednej fiołki 2100 j. (co odpowiada 18-40 j./kg) do 50 i 100 j./kg. Skuteczność produktu leczniczego Ruconest stosowanego w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego potwierdzono na podstawie istotnego skrócenia czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów i czasu do wystąpienia minimalnych objawów oraz małej liczby niepowodzeń leczenia. W poniższej tabeli przedstawiono wyniki (pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe) z dwóch badań z randomizacją i grupą kontrolną:

Badanie	Leczenie	Czas (minuty) do rozpoczęcia ustępowania objawów mediana (95% CI)	Czas (minuty) do wystąpienia minimalnych objawów mediana (95% CI)
C1 1205 RCT	100 j./kg n = 13	68 (62, 132) p = 0,001	245 (125, 270) p = 0,04
	50 j./kg n = 12	122 (72, 136) p < 0,001	247 (243, 484)
	Roztwór soli fizjologicznej n = 13	258 (240, 495)	1101 (970, 1494)
C1 1304 RCT	100 j./kg n = 16	62 (40, 75) p = 0,003	480 (243, 723) p = 0,005
	Roztwór soli fizjologicznej n = 16	508 (70, 720)	1440 (720, 2885)

Wyniki badań prowadzonych metodą otwartej próby były zgodne z powyższymi wynikami i stanowią poparcie dla wielokrotnego podawania produktu Ruconest w leczeniu kolejnych napadów obrzęku naczynioruchowego.

W randomizowanych badaniach z grupą kontrolną u 39/41 (95%) pacjentów leczonych produktem Ruconest objawy zaczęły ustępować w ciągu 4 godzin. W badaniu z próbą otwartą w przypadku 146/151 (97%) napadów leczonych jednorazową dawką 50 j./kg objawy zaczęły ustępować w ciągu 4 godzin. Dodatkową dawkę 50 j./kg podano w przypadku 17/168 (10%) napadów.

Dzieci i młodzież

Dzieci

W otwartym badaniu przeprowadzonym u 20 dzieci z HAE (w wieku od 5 do 14 lat), w przypadku 64/67 (96%) napadów leczonych pojedynczą dawką 50 j./kg rozpoczęcie ustępowania objawów uzyskano w ciągu 4 godzin. W przypadku 3/73 (4%) napadów podano dodatkową dawkę 50 j./kg.

Młodzież

Dziesięciu nastoletnich pacjentów z HAE (w wieku od 13 do 17 lat) leczono dawką 50 j./kg w 27 ostrych napadach obrzęku naczynioruchowego, a siedmiu (w wieku od 16 do 17 lat) – dawką 2100 j. w 24 ostrych napadach obrzęku naczynioruchowego.

Wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego u dzieci i

młodości były podobne jak u pacjentów dorosłych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dystrybucja

Nie przeprowadzono oficjalnych badań dotyczących dystrybucji. Objętość dystrybucji konestatu alfa wyniosła w przybliżeniu 3 l, co odpowiada objętości osocza.

Metabolizm i eliminacja

Na podstawie wyników badań na zwierzętach stwierdzono, że konestat alfa jest eliminowany z krążenia przez wątrobę w drodze endocytozy za pośrednictwem receptorów, po której następuje całkowita hydroliza (rozpad).

Po podaniu produktu leczniczego Ruconest (50 j./kg) pacjentom z bezobjawowym HAE, C_{max} wynosiło 1,36 j./ml. Okres półtrwania konestatu alfa wynosił w przybliżeniu 2 godziny.

Wydalanie

Nie zachodzi wydalenie, ponieważ konestat alfa jest usuwany z krążenia w drodze endocytozy za pośrednictwem receptorów, po której następuje całkowita hydroliza/rozpad w wątrobie.

Dzieci i młodzież

Dzieci

Po otrzymaniu konestatu alfa w dawce 50 j./kg, u 18/20 dzieci uzyskano stężenia funkcjonalnego C1-INH >70% prawidłowej wartości (dolna granica normy) w punktach czasowych po 5 minutach i (lub) 2-4 godzinach od podania dawki. Arytmetyczna średnia C_{max} funkcjonalnego C1-INH dla pierwszego napadu wynosiła 123% normy (zakres od 62% do 168%), a AUC_{0-3} wynosiło 171% normy (zakres od 95% do 244%).

Model dla populacji do oceny farmakokinetyki (PK) wykazuje, że po podaniu dawki 50 j./kg uzyskane zostanie stężenie funkcjonalnego C1-INH >70% prawidłowej wartości u 96,0% dzieci w wieku od 2 do ≤13 lat oraz u 90,5% dzieci w wieku od 2 do <5 lat.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne z przeprowadzonych u wielu gatunków zwierząt, w tym szczurów, psów, królików i małp *Cynomolgus*, badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu dawki pojedynczej, toksyczności przewlekłej w okresie dwutygodniowym i tolerancji miejscowej, nie ujawniają żadnego zagrożenia dla człowieka w związku ze stosowaniem konestatu alfa. Nie oczekuje się genotoksyczności ani działania rakotwórczego.

Badania na zarodkach i płodach u szczurów i królików: ciężarnym samicom szczurów i królików podawano dożylnie dobową jednorazową dawkę nośnika lub 625 j./kg konestatu alfa. W badaniu na szczurach nie wykazano wad rozwojowych płodu – ani w grupie otrzymującej konestat alfa, ani w grupie kontrolnej. W badaniu na królikach dotyczącym oceny toksycznego wpływu na zarodek u zwierząt, którym podawano konestat alfa, obserwowano zwiększenie częstości występowania wad naczyń serca u płodu (1,12% w grupie leczonej w porównaniu z 0,03% w grupie kontroli historycznej).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Fiolka z proszkiem:

Sacharoza
Sodu cytrynian (E331)
Kwas cytrynowy

Fiolka z rozpuszczalnikiem:

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

4 lata.

Przygotowany roztwór

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną przygotowanego roztworu w okresie 48 godzin w temperaturze od 5°C do 25°C. Ze względów mikrobiologicznych przygotowany produkt leczniczy należy użyć natychmiast. Jeśli roztwór nie zostanie podany natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik. Roztworu nie należy przechowywać dłużej niż 24 godziny w temperaturze 2°C do 8°C, jeśli rekonstytucję wykonano w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Fiolka z proszkiem:

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Fiolka z rozpuszczalnikiem:

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka z proszkiem: 2100 jednostek konestatu alfa, proszek w fiolce (szklanej typu 1) z korkiem (kauczuk silikonowy chlorobutyłowy) i kapsłem (aluminium i barwiony plastik).

Fiolka z rozpuszczalnikiem: 20 ml wody do wstrzykiwań w fiolce (szklanej typu 1) z korkiem (kauczuk silikonowy chlorobutyłowy) i kapsłem (aluminium i barwiony plastik).

Zawartość zestawu do podania:

- 1 fiolka z proszkiem
- 1 fiolka z rozpuszczalnikiem
- 2 złączki do fiolek
- 1 strzykawka
- 1 zestaw do infuzji z przewodem 35 cm i igłą 25G
- 2 waciki nasączone alkoholem
- 1 jałowy wacik z włókniny
- 1 plaster samoprzylepny

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przygotowanie i sposób postępowania

Jedna fiolka produktu leczniczego Ruconest jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użycia.

Produkt leczniczy Ruconest przeznaczony jest do podania dożylnego po rekonstytucji w wodzie do

wstrzykiwań. Rekonstytucja, łączenie i mieszanie roztworów powinno odbywać się w warunkach aseptycznych.

Rekonstytucja

1. Zawartość każdej fiołki produktu leczniczego Ruconest (2100 j.) należy rozpuścić w 14 ml rozpuszczalnika.
2. Zdezynfekować gumowe korki fiołek z proszkiem i rozpuszczalnikiem i nałożyć na każdą fiołkę złączkę, tak aby zaskoczyła na szyjkę fiołki.
3. Przyłączyć strzykawkę do złączki na fiołce z rozpuszczalnikiem i przekręcić zgodnie z ruchem wskazówek zegara, aż do zablokowania. Pobrać 14 ml rozpuszczalnika. Odblokować strzykawkę, przekręcając ją w kierunku odwrotnym do ruchu wskazówek zegara, a następnie wyrzucić fiołkę ze złączką.
4. Przyłączyć strzykawkę z rozpuszczalnikiem do złączki znajdującej się na fiołce z proszkiem i przekręcić zgodnie z ruchem wskazówek zegara, aż do zablokowania. Rozpuszczalnik należy dodawać powoli, aby zapobiec silnemu działaniu na proszek, i mieszać delikatnie, aby zminimalizować spienianie roztworu. Pozostawić strzykawkę umieszczoną w złączce. Powtórzyć kroki od 3 do 4, jeśli konieczne jest przygotowanie drugiego roztworu (wymaga to zastosowania drugiego zestawu).
5. Odtworzony roztwór zawiera 150 j./ml konestatu alfa w postaci klarownego, bezbarwnego roztworu. W każdej fiołce należy sprawdzić, czy w przygotowanym roztworze nie występują cząstki stałe i czy roztwór nie zmienił barwy. Nie należy stosować roztworu, który zawiera cząstki lub zmienił barwę. Dopuszczalna jest obecność niewielkiej ilości piany. Produkt leczniczy należy niezwłocznie użyć (patrz punkt 6.3).

Podawanie

1. Pobrać potrzebną objętość przygotowanego roztworu. Nie przekraczać objętości 14 ml na strzykawkę. Odblokować strzykawkę(-ki), przekręcając ją(je) przeciwnie do ruchu wskazówek zegara, a następnie wyrzucić fiołkę ze złączką.
2. Podłączyć zestaw do infuzji do strzykawki i przekręcić zgodnie z ruchem wskazówek zegara aż do zablokowania. Przytrzymać strzykawkę końcówką do góry i delikatnie nacisnąć tłok w celu napełnienia zestawu do infuzji roztworem.
3. Zdezynfekować miejsce wstrzyknięcia wacikiem nasączonym alkoholem. Usunąć zatyczkę z igły zestawu do infuzji i delikatnie wprowadzić igłę do żyły.
4. Upewnić się, że opaska uciskowa została poluzowana. Delikatnie wstrzyknąć roztwór do żyły – wstrzykiwać przez około 5 minut.
5. Jeśli przygotowano dwie strzykawki: zagiąć przewód, aby zapobiec cofaniu się płynu, odkręcić pustą strzykawkę od zestawu do infuzji (w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara) i niezwłocznie zastąpić ją drugą strzykawką. Delikatnie wstrzyknąć roztwór z drugiej strzykawki.

Usuwanie

Należy w bezpieczny sposób usunąć wykorzystany zestaw do infuzji z igłą, wszelkie niewykorzystane resztki roztworu, strzykawkę oraz pustą fiołkę, do odpowiedniego pojemnika na odpady medyczne, ponieważ materiały te mogą wyrządzić szkodę, jeśli nie zostaną odpowiednio usunięte. Nie należy ponownie używać sprzętu.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/10/641/002

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28 października 2010

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18 września 2015

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców biologicznej substancji czynnej

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

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

Sanofi-Chimie
Route d'Avignon
Aramon 30390
Francja

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawić:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;

- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.
- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Przed wprowadzeniem produktu do obrotu w każdym państwie członkowskim podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu powinien uzgodnić z właściwym organem krajowym zawartość i format materiałów szkoleniowych.

Podmiot odpowiedzialny powinien dopilnować, aby podczas wprowadzania produktu do obrotu wszyscy pracownicy służby zdrowia, którzy będą przepisywać produkt leczniczy Ruconest, zostali zaopatrzeni w pakiet szkoleniowy.

Pakiet szkoleniowy powinien zawierać:

- Charakterystykę Produktu Leczniczego i ulotkę dołączoną do opakowania produktu leczniczego Ruconest;
- Materiały szkoleniowe dla pracownika służby zdrowia;
- Materiały edukacyjne dla osób spoza służby zdrowia;
- Dziennik do przekazania pacjentom przed otrzymaniem przez nich produktu Ruconest
- Kopie karty pacjenta, którą pacjent powinien otrzymać przed zastosowaniem produktu leczniczego Ruconest.

Materiały szkoleniowe dla pracownika służby zdrowia powinny zawierać informacje dotyczące następujących kluczowych kwestii:

- Leczenie produktem leczniczym Ruconest należy rozpocząć pod kierunkiem i nadzorem lekarza doświadczonego w rozpoznawaniu i leczeniu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego.
- Należy obserwować pacjentów leczonych produktem Ruconest, czy nie występują podmiotowe i przedmiotowe objawy kliniczne nadwrażliwości w czasie podawania produktu. Należy zapewnić dostępność natychmiastowej pomocy medycznej w przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznych lub wstrząsu.
- Produkt leczniczy Ruconest jest uzyskiwany z mleka transgenicznych królików i zawiera śladowe ilości białek królika (zanieczyszczenia pochodzące od gospodarza, ang. Host Related Impurities, HRI).
- Produkt leczniczy Ruconest jest przeciwwskazany u wszystkich pacjentów ze znaną lub podejrzaną alergią na króliki.
- Pacjenci z potwierdzoną klinicznie alergią na mleko krowie mogą mieć przeciwciała reagujące krzyżowo z zanieczyszczeniami pochodzącymi z mleka królika w produkcie leczniczym Ruconest.
- Należy poinformować pacjentów o wczesnych objawach reakcji nadwrażliwości, takich jak: pokrzywka, pokrzywka uogólniona, ucisk w klatce piersiowej, świszczący oddech, niedociśnienie tętnicze i reakcja anafilaktyczna oraz o tym, że powinni zawiadomić lekarza, jeśli takie objawy wystąpią.
- Istotne jest potencjalne ryzyko reakcji nadwrażliwości typu III wywołanej przez kompleksy immunologiczne z powodu tworzenia przeciwciał skierowanych przeciwko zanieczyszczeniom pochodzącym od gospodarza (HRI). Ważna jest porada dotycząca programu badań laboratoryjnych immunogeniczności dotyczących wykrywania tych

przeciwciał w celu monitorowania podejrzenia choroby wywołanej przez kompleksy immunologiczne oraz dotycząca procedury postępowania podczas pobierania i dostarczania próbek krwi do laboratorium centralnego firmy. Badania te powinny być wykonywane bezpłatnie.

- Ważne jest również ryzyko wytworzenia przeciwciał przeciwko C1-INH, a zatem potencjalne ryzyko tworzenia przeciwciał neutralizujących. Dlatego istotna jest porada dotycząca programu badań laboratoryjnych immunogeniczności dotyczących wykrycia tych przeciwciał, przygotowanego przez firmę w celu monitorowania podejrzenia wytworzenia się przeciwciał neutralizujących oraz informacje dotyczące procedury postępowania podczas pobierania i dostarczania próbek krwi do laboratorium centralnego firmy. Badania te powinny być wykonywane bezpłatnie.
- Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania tego produktu leczniczego w domu lub samodzielnego podawania produktu.
- Decyzja o zastosowaniu leczenia w warunkach domowych u każdego pacjenta powinna być podjęta przez lekarza prowadzącego.
- Stosowanie produktu leczniczego Ruconest dopuszczalne jest tylko w przypadku ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego.
- Do obowiązku lekarza należy udzielenie pacjentowi lub opiekunowi instrukcji oraz zapewnienie przeszkolenia na temat podawania produktu w warunkach poza gabinetem lekarskim.
- Szkolenie powinno zawierać następujące elementy
 - Środki ostrożności dotyczące przechowywania
 - Obliczanie dawki i wskazanie (tj. tylko ostre napady dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego)
 - Przygotowanie jednej dawki produktu leczniczego Ruconest (50 j./kg, do 4200 j.) przez rekonstytucję jednej lub dwóch fiolek
 - Sposób rekonstytucji każdej fiołki z proszkiem
 - Technika wstrzyknięcia dożylnego
 - Wytyczne dotyczące zastosowania drugiej dawki produktu leczniczego Ruconest
 - Instrukcja dotycząca natychmiastowego zwrócenia się po pomoc medyczną w przypadku niepowodzenia w dostępie do żyły, w przypadku braku skuteczności, w przypadku wystąpienia jakiegokolwiek działania niepożądanego, w tym reakcji nadwrażliwości, lub po samodzielnym podaniu produktu leczniczego Ruconest w ostrym napadzie dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego obejmującym gardło.
 - Instrukcja dotycząca leczenia możliwych działań niepożądanych, w tym ostrej reakcji nadwrażliwości
 - Informacja dotycząca konieczności prowadzenia dziennika w celu dokumentowania każdorazowego leczenia w domu i przynoszenia go na każdą wizytę. Zapisywane informacje powinny zawierać:
 - Datę i godzinę przyjęcia leku
 - Numer serii i dawkę
 - Odpowiedź na leczenie
 - Wszelkie działania niepożądane
- Do obowiązku lekarza należy sprawdzenie, czy osoba spoza służby zdrowia nabyła wszelkie niezbędne umiejętności, oraz czy Ruconest może być bezpiecznie i skutecznie podawany w warunkach poza gabinetem lekarskim.
- Istnienie rejestru prowadzonego po wprowadzeniu leku do obrotu, do którego pracownicy służby zdrowia mogą wpisywać pacjentów.

Materiały edukacyjne dla osób spoza służby zdrowia powinny zawierać informacje na temat następujących elementów kluczowych:

- Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania tego produktu leczniczego w domu lub samodzielnego podawania produktu.
- W przypadku niektórych pacjentów lekarz może podjąć decyzję o podawaniu produktu leczniczego Ruconest poza gabinetem lekarskim przez osobę niebędącą pracownikiem służby zdrowia, taką jak członek rodziny, lub o samodzielnym podawaniu produktu.
- Stosowanie produktu leczniczego Ruconest dopuszczalne jest tylko w przypadku ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego.
- Osoba niebędąca pracownikiem służby zdrowia musi zdobyć konieczne umiejętności zanim produkt leczniczy Ruconest może być bezpiecznie i skutecznie podawany poza gabinetem lekarskim.
- Lekarz zapewni szkolenie dotyczące następujących elementów:
 - Środki ostrożności dotyczące przechowywania
 - Obliczanie dawki i wskazanie (tj. tylko ostre napady dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego)
 - Przygotowanie jednej dawki produktu leczniczego Ruconest (50 j./kg, do 4200 j.) przez rekonstytucję jednej lub dwóch fiolek
 - Sposób rekonstytucji każdej fiołki z proszkiem
 - Technika wstrzyknięcia dożylnego
 - Sposób i szybkość podania jednej dawki produktu leczniczego Ruconest
 - Wytyczne dotyczące zastosowania drugiej dawki produktu leczniczego Ruconest
 - Instrukcja dotycząca natychmiastowego zwrócenia się po pomoc medyczną w przypadku niepowodzenia w dostępie do żyły, w przypadku braku skuteczności, w przypadku wystąpienia jakiegokolwiek działania niepożądanego, w tym reakcji nadwrażliwości, lub po samodzielnym podaniu produktu leczniczego Ruconest w ostrym napadzie dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego obejmującym gardło.
 - Informacja dotycząca konieczności prowadzenia dziennika w celu dokumentowania każdorazowego leczenia w domu i przynoszenia go na każdą wizytę. Zapisywane informacje powinny zawierać:
 - Datę i godzinę przyjęcia leku
 - Numer serii i dawkę
 - Odpowiedź na leczenie
 - Wszelkie działania niepożądane

Dziennik pacjenta powinien zawierać następujące istotne elementy:

- Datę i godzinę zastosowania leku
- Numer serii i dawkę
- Odpowiedź na leczenie
- Wszelkie działania niepożądane

Karta pacjenta powinna zawierać następujące główne informacje:

- Produkt leczniczy Ruconest jest podawany w leczeniu ostrego napadu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego.
- Produkt leczniczy Ruconest jest uzyskiwany z mleka królików transgenicznych i zawiera śladowe ilości białek królika.
- Istotne znaczenie ma obserwacja, czy nie występują podmiotowe i przedmiotowe objawy kliniczne nadwrażliwości oraz konieczność natychmiastowego zwrócenia się po pomoc medyczną, jeśli takie objawy wystąpią w czasie podawania lub po podaniu produktu leczniczego Ruconest.

- Pacjenci powinni przynosić kartę i zawsze pokazywać ją pracownikowi służby zdrowia lecącemu ich z powodu ostrego napadu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego.

ANEKS III
OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**TEKTUROWE PUDEŁKO NA FIOŁKI****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Ruconest 2100 jednostek
Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Konestat alfa

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna fiolka zawiera 2100 j. konestatu alfa, co po rekonstytucji odpowiada 2100 j./14 ml lub stężeniu 150 j./ml.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze:
Sacharoza,
Sodu cytrynian (E331),
Kwas cytrynowy.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.
1 fiolka.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do podawania dożylnego.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA
NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO
ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/10/641/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Ruconest

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR - DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

TEKTUROWE PUDEŁKO ZESTAWU DO PODANIA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ruconest 2100 jednostek
Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Konestat alfa

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna fiolka z proszkiem zawiera 2100 j. konestatu alfa, co po rekonstytucji odpowiada 2100 j./14 ml lub stężeniu 150 j./ml.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze:
Sacharoza,
Sodu cytrynian (E331),
Kwas cytrynowy.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Zawartość jednego zestawu do podania:

1 fiolka z proszkiem
1 fiolka z rozpuszczalnikiem
2 złączki do fiolek
1 strzykawka
1 zestaw do infuzji z igłą
2 waciki nasączone alkoholem
1 jałowy wacik z włókniny
1 plaster samoprzylepny

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do podawania dożylnego.
Do jednorazowego użytku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać fiolkę z proszkiem w pudełku zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA
NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO
ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/10/641/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Ruconest

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR - DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**TEKTUROWE PUDEŁKO NA FIOŁKI Z ZESTAWU DO PODANIA****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Ruconest 2100 jednostek
Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Konestat alfa

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna fiolka zawiera 2100 j. konestatu alfa, co po rekonstytucji odpowiada 2100 j./14 ml lub stężeniu 150 j./ml.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze:
Sacharoza,
Sodu cytrynian (E331),
Kwas cytrynowy.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.
1 fiolka.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do podawania dożylnego.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać fiołkę w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA
NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO
ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/10/641/002

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Ruconest

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR - DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI Z PROSZKIEM

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Ruconest 2100 jednostek
proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Konestat alfa
Do podawania dożylnego.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

2100 j. konestatu alfa.
Po rekonstytucji w 14 ml wody do wstrzykiwań, roztwór zawiera 150 j. konestatu alfa w 1 ml.

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI Z ROZPUSZCZALNIKIEM

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Rozpuszczalnik dla Ruconest
Woda do wstrzykiwań

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

20 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Ruconest 2100 jednostek, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań konestat alfa

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakiegokolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Ruconest i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Ruconest
3. Jak stosować lek Ruconest
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Ruconest
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Ruconest i w jakim celu się go stosuje

Substancją czynną leku Ruconest jest konestat alfa. Konestat alfa jest rekombinowaną (niepochodzącą z krwi) postacią ludzkiego inhibitora C1 (ang. recombinant form of human C1 inhibitor, rhC1-INH).

Lek Ruconest jest przeznaczony do stosowania u dorosłych pacjentów, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z rzadką, wrodzoną chorobą krwi o nazwie dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (HAE). U tych pacjentów występuje niedobór białka, inhibitora C1, we krwi. Może to prowadzić do powtarzających się napadów obrzęku, bólu brzucha, trudności w oddychaniu oraz do innych objawów.

Podanie leku Ruconest ma znieść niedobór inhibitora C1 i doprowadzić do złagodzenia objawów ostrego napadu HAE.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Ruconest

Kiedy nie stosować leku Ruconest:

- jeśli pacjent ma lub uważa, że ma uczulenie na króliki.
- jeśli pacjent ma uczulenie na konestat alfa lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Ruconest należy omówić to z lekarzem.

Jeśli po podaniu leku Ruconest wystąpią reakcje alergiczne, np. pokrzywka, wysypka, świąd, zawroty głowy, świszczący oddech, trudności w oddychaniu lub obrzęk języka, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem, aby jak najszybciej rozpocząć leczenie objawów reakcji alergicznej.

Ważne jest, aby przed rozpoczęciem stosowania leku Ruconest poinformować lekarza, jeśli pacjent ma lub miał problem z krzepnięciem krwi (zdarzenia zakrzepowe). W takim przypadku pacjent będzie ściśle monitorowany.

Nie można wykluczyć reakcji nadwrażliwości, których objawy mogą przypominać napady obrzęku naczynioruchowego.

Dzieci i młodzież

Leku Ruconest nie należy podawać dzieciom w wieku poniżej 2 lat. Lek Ruconest nie był badany u dzieci w wieku poniżej 5 lat. Lekarz ustali, czy leczenie dziecka lekiem Ruconest jest odpowiednie. Konieczne będzie dodatkowe monitorowanie dziecka, czy nie występują u niego objawy reakcji alergicznych podczas i po zakończeniu podawania leku.

Ruconest a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Nie należy jednocześnie podawać leku Ruconest w przypadku stosowania aktywatora plazminogenu typu tkankowego jako leczenia przeciwzakrzepowego.

Ciąża i karmienie piersią

Nie zaleca się stosowania leku Ruconest w okresie ciąży i karmienia piersią.

Jeśli pacjentka planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Jeśli po podaniu leku Ruconest wystąpią zawroty głowy lub bóle głowy, nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

Ruconest zawiera sód (19,5 mg w fiolce)

Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

3. Jak stosować lek Ruconest

Podawanie leku Ruconest rozpocznie lekarz doświadczony w rozpoznawaniu i leczeniu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego.

Ruconest będzie podawany bezpośrednio do żyły w ciągu około 5 minut przez lekarza lub pielęgniarkę. Dawka, nie większa niż 2 fiołki, będzie ustalana na podstawie masy ciała pacjenta.

W większości przypadków wystarczająca jest jedna dawka. Lekarz może zdecydować o podaniu dodatkowej dawki w przypadku, gdy objawy nie ulegną poprawie po 120 minutach (u dorosłych i młodzieży) lub po 60 minutach (u dzieci). Nie należy podawać więcej niż dwóch dawek w ciągu 24 godzin.

Zalecenia dotyczące stosowania są dokładnie opisane w załączonej ulotce informacyjnej dla lekarza.

W razie jakichkolwiek wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

W razie nasilenia objawów i (lub) wystąpienia wysypki, mrowienia, trudności w oddychaniu, obrzęku twarzy lub języka, należy **niezwłocznie** skontaktować się z lekarzem.

Może to oznaczać, że rozwinęła się alergia na lek Ruconest.

Podczas leczenia lekiem Ruconest mogą wystąpić pewne działania niepożądane:

Często: mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób

- Nudności

Niezbyt często: mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób

- Ból brzucha, biegunka
- Czucie mrowienia, kłucia lub drętwienia w jamie ustnej
- Ból głowy, zawroty głowy
- Osłabienie zmysłu dotyku lub czucia na skórze lub kończynach
- Podrażnienie gardła
- Pokrzywka
- Obrzęk uszu i okolic uszu
- Wstrząs anafilaktyczny

Częstość nieznana

- Reakcje nadwrażliwości

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Ruconest

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i na etykiecie fiolki po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Przed podaniem leku Ruconest pracownik służby zdrowia powinien rozpuścić lek w wodzie do wstrzykiwań.

Po rozpuszczeniu produkt leczniczy należy niezwłocznie użyć.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się cząstki stałe w roztworze lub przebarwienie roztworu.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Ruconest

Substancją czynną leku jest konestat alfa. Każda fiolka zawiera 2100 jednostek (j.) konestatu alfa. Odpowiada to 2100 jednostkom w 14 ml po rekonstytucji lub stężeniu 150 jednostek/ml.

Pozostałe składniki to: sacharoza, sodu cytrynian (E331) i kwas cytrynowy.

Jak wygląda lek Ruconest i co zawiera opakowanie

Lek Ruconest jest w pojedynczej szklanej fiolce zawierającej proszek o barwie białej do złamanej bieli do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Po rozpuszczeniu proszku w wodzie do wstrzykiwań roztwór jest przezroczysty i bezbarwny.

Lek Ruconest jest dostarczany w pudełku tekturowym zawierającym jedną fiolkę.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny:

Pharming Group N.V.

Darwinweg 24

2333 CR Leiden

Holandia

Wytwórca:

Pharming Technologies B.V.

Darwinweg 24

2333 CR Leiden

Holandia

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Dawkowanie

Masa ciała do 84 kg

- Jedno wstrzyknięcie dożylnie 50 j./kg masy ciała.

Masa ciała 84 kg lub większa

- Jedno wstrzyknięcie dożylnie 4200 j. (dwie fiołki).

W większości przypadków do opanowania ostrego napadu obrzęku naczynioruchowego wystarcza podanie jednej dawki produktu leczniczego Ruconest.

W przypadku niedostatecznej odpowiedzi klinicznej można podać dodatkową dawkę produktu (50 j./kg masy ciała do 4200 j.).

Nie należy podawać więcej niż dwie dawki w ciągu 24 godzin.

Obliczenie dawki

Należy określić masę ciała pacjenta.

Masa ciała do 84 kg

- U pacjentów o masie ciała do 84 kg objętość, którą należy podać, wylicza się na podstawie poniższego wzoru:

$$\text{Objętość do podania (ml)} = \frac{\text{masa ciała (kg)} \text{ razy } 50 \text{ (j./kg)}}{150 \text{ (j./ml)}} = \frac{\text{masa ciała (kg)}}{3}$$

Masa ciała 84 kg lub większa

- U pacjentów o masie ciała 84 kg lub większej objętość, którą należy podać, to 28 ml, co odpowiada 4200 j. (2 fiołki).

Zawartość każdej fiołki należy rozpuścić w 14 ml wody do wstrzykiwań (patrz poniższy punkt dotyczący rekonstytucji).

Przygotowany roztwór w każdej fiołce zawiera 2100 j. konestatu alfa w stężeniu 150 j./ml.

Potrzebną objętość przygotowanego roztworu należy podać w powolnym wstrzyknięciu dożylnym trwającym około 5 minut.

SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA I PRZYGOTOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO DO STOSOWANIA

Jedna fiolka produktu leczniczego Ruconest jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użycia.

Rekonstytucja, łączenie i mieszanie roztworów powinno odbywać się w warunkach aseptycznych.

Rekonstytucja

Zawartość każdej fiolki produktu leczniczego Ruconest (2100 j.) należy rozpuścić w 14 ml wody do wstrzykiwań. Wodę do wstrzykiwań należy dodawać powoli, aby zapobiec silnemu działaniu na proszek, i mieszać delikatnie, aby zminimalizować spienianie roztworu. Przygotowany roztwór w każdej fiolce zawiera 2100 j. konestatu alfa w stężeniu 150 j./ml i ma postać klarownego, bezbarwnego roztworu.

W każdej fiolce należy sprawdzić, czy w przygotowanym roztworze nie występują cząstki stałe i czy roztwór nie zmienił barwy. Nie należy stosować roztworu, który zawiera cząstki lub zmienił barwę. Produkt leczniczy należy niezwłocznie zastosować.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Ruconest 2100 jednostek, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań konestat alfa

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Ruconest i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Ruconest
3. Jak stosować lek Ruconest
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Ruconest
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Ruconest i w jakim celu się go stosuje

Substancją czynną leku Ruconest jest konestat alfa. Konestat alfa jest rekombinowaną (niepochodzącą z krwi) postacią ludzkiego inhibitora C1 (ang. recombinant form of human C1 inhibitor, rhC1-INH).

Lek Ruconest jest przeznaczony do stosowania u dorosłych pacjentów, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z rzadką, wrodzoną chorobą krwi o nazwie dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (HAE). U tych pacjentów występuje niedobór białka, inhibitora C1, we krwi. Może to prowadzić do powtarzających się napadów obrzęku, bólu brzucha, trudności w oddychaniu oraz do innych objawów.

Podanie leku Ruconest ma znieść niedobór inhibitora C1 i doprowadzić do złagodzenia objawów ostrego napadu HAE.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Ruconest

Kiedy nie stosować leku Ruconest:

- jeśli pacjent ma lub uważa, że ma uczulenie na króliki.
- jeśli pacjent ma uczulenie na konestat alfa lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Ruconest należy omówić to z lekarzem.

Jeśli po podaniu leku Ruconest wystąpią reakcje alergiczne, np. pokrzywka, wysypka, świąd, zawroty głowy, świszczący oddech, trudności w oddychaniu lub obrzęk języka, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem, aby jak najszybciej rozpocząć leczenie objawów reakcji alergicznej.

Ważne jest, aby przed rozpoczęciem stosowania leku Ruconest poinformować lekarza, jeśli pacjent ma lub miał problem z krzepnięciem krwi (zdarzenia zakrzepowe). W takim przypadku pacjent

będzie ściśle monitorowany.

Nie można wykluczyć reakcji nadwrażliwości, których objawy mogą przypominać napady obrzęku naczynioruchowego.

Dzieci i młodzież

Leku Ruconest nie należy podawać dzieciom w wieku poniżej 2 lat. Lek Ruconest nie był badany u dzieci w wieku poniżej 5 lat. Lekarz ustali, czy leczenie dziecka lekiem Ruconest jest odpowiednie. Konieczne będzie dodatkowe monitorowanie dziecka, czy nie występują u niego objawy reakcji alergicznych podczas i po zakończeniu podawania leku.

Ruconest a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Nie należy jednocześnie podawać leku Ruconest w przypadku stosowania aktywatora plazminogenu typu tkankowego jako leczenia przeciwzakrzepowego.

Ciąża i karmienie piersią

Nie zaleca się stosowania leku Ruconest w okresie ciąży i karmienia piersią.

Jeśli pacjentka planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem leku Ruconest.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Jeśli po podaniu leku Ruconest wystąpią zawroty głowy lub bóle głowy, nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

Ruconest zawiera sód (19,5 mg sodu w fiołce)

Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

3. Jak stosować lek Ruconest

Podawanie leku Ruconest rozpocznie lekarz doświadczony w rozpoznawaniu i leczeniu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego.

Ruconest musi być podawany przez pracownika służby zdrowia do czasu, gdy pacjent lub jego opiekun nie zostanie odpowiednio przeszkolony i będzie w stanie podawać lek Ruconest.

Lek należy stosować zawsze zgodnie z opisem w tej ulotce lub zgodnie z instrukcjami udzielonymi przez lekarza lub pielęgniarkę. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

Lek Ruconest jest podawany do żyły przez około 5 minut. Dawka będzie ustalana na podstawie masy ciała.

Zazwyczaj jedna dawka jest wystarczająca. Dodatkowa dawka może zostać podana w przypadku, gdy objawy nie ulegną poprawie po 120 minutach (u dorosłych i młodzieży) lub po 60 minutach (u dzieci). Nie należy podawać więcej niż dwóch dawek, obliczonych zgodnie z krokiem 7, w ciągu 24 godzin.

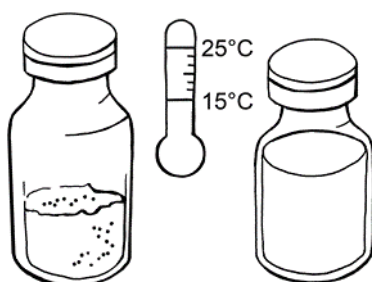
Pacjent lub jego opiekun może wstrzykiwać lek Ruconest tylko po otrzymaniu odpowiednich instrukcji i szkolenia od lekarza lub pielęgniarki.

Zalecenia dotyczące stosowania

Nie mieszać ani nie podawać leku Ruconest z innymi lekami lub roztworami. Poniżej znajduje się opis sposobu przygotowania i podania roztworu leku Ruconest.

Przed rozpoczęciem

- Należy upewnić się, że opakowanie zestawu jest kompletne oraz że zawiera wszystkie elementy wymienione w punkcie 6 niniejszej ulotki.
- Dodatkowo obok zestawu potrzebne są:
 - opaska uciskowa
 - plaster do umocowania igły
- Sprawdzić fiołki i inne elementy.
 - wszystkie fiołki muszą być zamknięte plastikowym korkiem i aluminiowym kapslem, bez widocznych uszkodzeń, takich jak pęknięcia na szkle.
 - sprawdzić termin ważności. Nie używać żadnego z elementów zestawu po upływie terminu ważności podanego na dużym pudełku zewnętrznym.
W jednym pudełku z zestawem, poszczególne jego elementy mogą mieć różne terminy ważności. Termin ważności podany na opakowaniu zewnętrznym dotyczy elementu z najkrótszym terminem ważności.
- Odczekać, aż potrzebna liczba fiołek z proszkiem i rozpuszczalnikiem, zgodnie z krokiem 1, osiągnie temperaturę pokojową.



Przygotowanie roztworu

Krok 1: Czyszczenie i inne wymagania

- Dokładnie umyć ręce.
- Umieścić potrzebną liczbę fiołek z proszkiem i rozpuszczalnikiem na równej i czystej powierzchni.
 - masa ciała 42 kg lub mniej: 1 fiołka z proszkiem i 1 fiołka z rozpuszczalnikiem
 - masa ciała powyżej 42 kg: 2 fiołki z proszkiem i 2 fiołki z rozpuszczalnikiem
- Umieścić złączki do fiołek na blacie roboczym. Nie zdejmować opakowania ze złączek.
 - 2 złączki, jeśli potrzebna jest 1 fiołka z proszkiem i 1 fiołka z rozpuszczalnikiem
 - 4 złączki, jeśli potrzebne są 2 fiołki z proszkiem i 2 fiołki z rozpuszczalnikiem
- Umieścić strzykawkę (strzykawki) na blacie roboczym. Nie zdejmować opakowania ze strzykawkę.
 - 1 strzykawka, jeśli potrzebna jest 1 fiołka z proszkiem i 1 fiołka z rozpuszczalnikiem
 - 2 strzykawki, jeśli potrzebne są 2 fiołki z proszkiem i 2 fiołki z rozpuszczalnikiem

Krok 2: Dezynfekcja korków fiołek

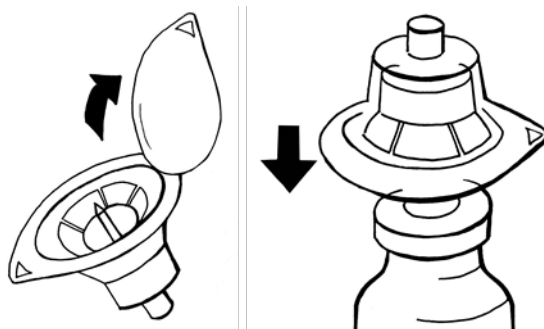
- Usunąć plastikowy kapsel z fiołki z proszkiem i z fiołki z rozpuszczalnikiem.
- Użyć jednego wacika nasączonego alkoholem do dezynfekcji wszystkich korków fiołek i odczekać przynajmniej 30 sekund do wyschnięcia korków.



- Po dezynfekcji nie dotykać korków palcami ani niczym innym.

Krok 3: Montowanie złączek na fiolkach

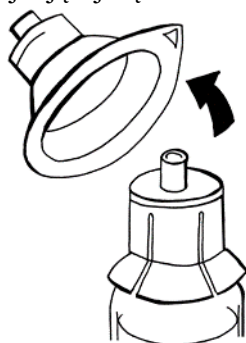
- Wziąć zapakowaną złączkę jedną ręką i usunąć wieczko. Złączka musi pozostać w plastikowym opakowaniu.
- Nałożyć złączkę na fiolkę z proszkiem, przekłuwając korek, aż do zaskoczenia na szyjce fiolki.



- Pozostawić opakowanie na złączce do czasu przyłączenia strzykawki zgodnie z krokiem 4 i 5.
- Powtórzyć powyższe kroki, aby założyć złączkę na fiolkę z rozpuszczalnikiem. Wszystkie złączki dostarczane z zestawem są identyczne.
- Jeśli konieczne jest użycie drugiej fiolki z proszkiem i rozpuszczalnikiem, należy powtórzyć powyższe kroki.

Krok 4: Pobieranie rozpuszczalnika

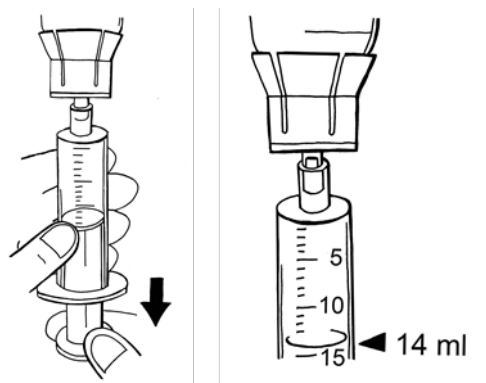
- Wyjąć jałową strzykawkę z opakowania.
- Zdjąć opakowanie ze złączki znajdującej się na fiolce z rozpuszczalnikiem.



- Przytrzymać złączkę jedną ręką. Drugą ręką podłączyć strzykawkę i zabezpieczyć, przekręcając ją zgodnie z ruchem wskazówek zegara aż do zatrzymania.



- Odwrócić całość – fiolkę z rozpuszczalnikiem, złączką i strzykawką – do góry dnem. Utrzymując pozycję pionową, powoli pobrać 14 ml rozpuszczalnika.
- Jeśli pojawią się pęcherzyki powietrza, należy maksymalnie ograniczyć ich ilość, delikatnie pukając w strzykawkę i wciskając powoli tłok strzykawki. Kontynuować napełnianie strzykawki 14 ml rozpuszczalnika.



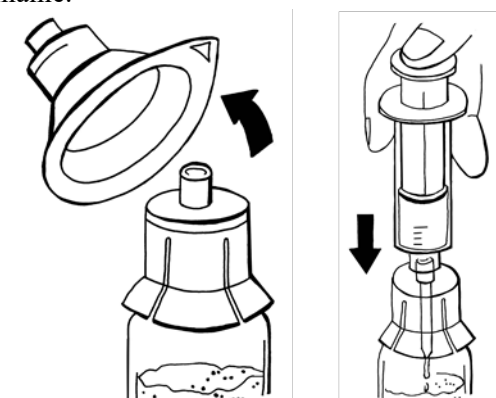
- Odłączyć strzykawkę od złączki, przekręcając ją w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara.



- Pozostawić resztę rozpuszczalnika w fiolce i wyrzucić fiolkę.
- Umieścić strzykawkę na blacie roboczym, uważając, aby nie dotknąć powierzchni ani innego przedmiotu końcówką strzykawki.

Krok 5: Dodawanie rozpuszczalnika do proszku i rozpuszczanie

- Zdjąć opakowanie ze złączki znajdującej się na fiolce z proszkiem.
- Wziąć strzykawkę z rozpuszczalnikiem przygotowaną w kroku 4.
- Przytrzymać złączkę drugą ręką i przyłączyć strzykawkę. Zabezpieczyć strzykawkę, przekręcając ją zgodnie z ruchem wskazówek zegara, aż do zatrzymania.
- Rozpuszczalnik dodawać powoli, jednym ruchem, do fiolki z proszkiem, aby zminimalizować spienianie.



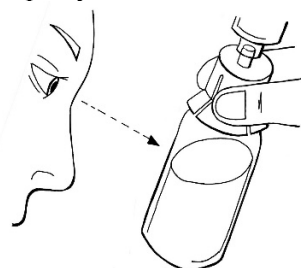
- Zostawić strzykawkę w złączce i delikatnie wirować fiolką przez około pół minuty. Nie potrząsać.
Po wirowaniu, pozostawić fiolkę na blacie na kilka minut do czasu, aż roztwór stanie się klarowny. Jeśli w fiolce nadal pozostanie nierozpuszczony proszek, należy powtórzyć procedurę.



- Jeśli konieczne jest przygotowanie drugiego roztworu, powtórzyć kroki 4 i 5.

Krok 6: Sprawdzić przygotowane roztwory

- Sprawdzić, czy proszek w fiolce (fiolkach) całkowicie się rozpuścił oraz czy tłok strzykawki jest wciśnięty do końca.
- Po rozpuszczeniu proszku roztwór powinien być klarowny i bezbarwny.
- Nie stosować przygotowanego roztworu, który jest mętny, zawiera cząstki lub zmienił barwę. W takim przypadku należy powiadomić pracownika służby zdrowia. Dopuszczalna jest obecność niewielkiej ilości piany.



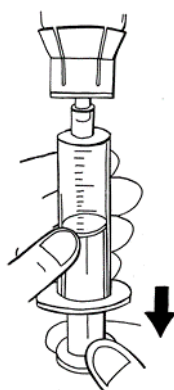
Krok 7: Pobieranie przygotowanego roztworu

- Obliczyć ilość mililitrów roztworu do wstrzyknięcia.

Masa ciała	Mililitry przygotowanego roztworu do wstrzyknięcia
poniżej 84 kg	masa ciała w kg podzielona przez trzy
84 kg i więcej	28 ml

- Pobrać objętość przygotowanego roztworu, trzymając strzykawkę w pozycji pionowej. W przypadku przygotowania:
 - jednej fiołki roztworu, pobrać obliczoną objętość
 - dwóch fiołek i masy ciała poniżej 84 kg, pobrać roztwór w podobny sposób:
 - a) 14 ml z pierwszej fiołki
 - b) z drugiej fiołki różnicę pomiędzy obliczoną objętością, a 14 ml z pierwszej fiołki
 - dwóch fiołek i masy ciała 84 kg lub więcej, pobrać 14 ml z każdej fiołki do każdej strzykawki

Jeśli pojawią się pęcherzyki powietrza, należy maksymalnie ograniczyć ich ilość, delikatnie pukając w strzykawkę i wciskając powoli tłok strzykawki. Kontynuować napełnianie strzykawki wymaganą objętością.



- Nigdy nie przekraczać objętości 14 ml na strzykawkę.
- Odłączyć strzykawkę (strzykawki), przekręcając w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara i wyrzucić fiolkę (fiolki) ze złączką.
- Umieścić strzykawkę (strzykawki) na blacie roboczym, uważając, aby nie dotknąć powierzchni ani innego przedmiotu końcówką strzykawki.

Krok 8: Sprawdzanie przygotowanych strzykawek

- Sprawdzić ponownie, czy objętość znajdująca się w strzykawce (strzykawkach) przygotowanej (przygotowanych) w kroku 7 jest właściwa.

Podawanie do żyły

Istotne jest, aby przygotowany roztwór został wstrzyknięty bezpośrednio do żyły, a nie do tętnicy lub otaczających tkanek.

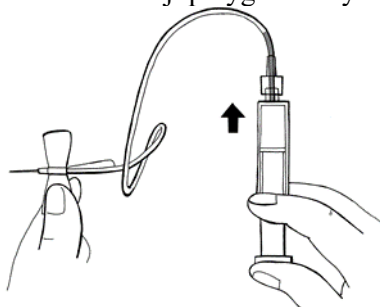
Roztwór leku Ruconest należy wstrzyknąć natychmiast po przygotowaniu, najlepiej w pozycji siedzącej.

Krok 9: Potrzebne elementy

- Sprawdzić, czy wszystkie potrzebne elementy znajdują się na blacie roboczym:
 - 1 lub 2 strzykawki z przygotowanym roztworem
 - 1 zestaw do infuzji z igłą 25G
 - 1 wacik nasączony alkoholem
 - 1 jałowy wacik z włókniny
 - 1 plaster samoprzylepny
 - 1 opaska uciskowa
 - 1 plaster do umocowania igły

Krok 10: Przygotowanie zestawu do infuzji

- Zdjąć nakrętkę z końcówki zestawu do infuzji. Jest to końcówka bez igły.
- Przytrzymać tę końcówkę jedną ręką, podłączyć końcówkę strzykawki i zabezpieczyć, przekręcając zgodnie z ruchem wskazówek zegara, aż do zatrzymania.
- Przytrzymać strzykawkę końcówką do góry. Delikatnie nacisnąć tłok strzykawki w celu powolnego napełnienia zestawu do infuzji przygotowanym roztworem.



- Sprawdzić, czy w strzykawce, przewodzie do infuzji lub igle nie znajduje się powietrze.

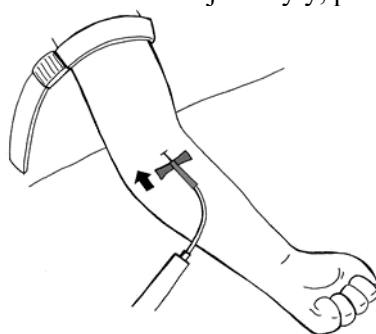
Krok 11: Przygotowanie miejsca wstrzyknięcia

- Założyć opaskę uciskową powyżej miejsca wstrzyknięcia – najlepiej w środkowej części ramienia. Zaciśnąć opaskę oraz dodatkowo zamknąć pięść, aby ucisnąć żyłę.
- Drugą ręką wyczuć odpowiednią żyłę.
- Dokładnie zdezynfekować miejsce wstrzyknięcia za pomocą wacika nasączonego alkoholem i pozostawić skórę do wyschnięcia.

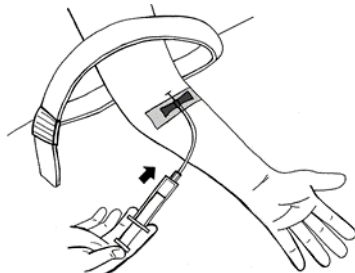


Krok 12: Podawanie przygotowanego roztworu

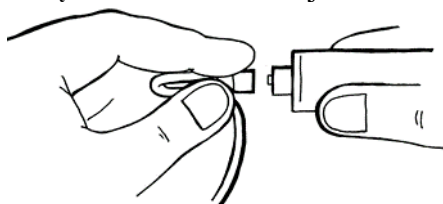
- Zdjąć osłonkę igły.
- Delikatnie wprowadzić igłę zestawu do infuzji do żyły, pod możliwie najmniejszym kątem.



- Przymocować igłę, naklejając plaster o długości około 7 cm na skrzydełka igły.
- Delikatnie odciągnąć tłok strzykawki na tyle, żeby w przewodzie pojawiła się krew, aby upewnić się, że igła znajduje się w żyłę.
- Poluzować opaskę uciskową.
- Jeśli w przewodzie nie pojawi się krew, usunąć igłę, powtórzyć wszystkie czynności od początku kroku 11 i ponownie umiejscowić igłę.
- Jeśli pojawi się krew, delikatnie wstrzykiwać roztwór do żyły, zgodnie z ilustracją. Wstrzyknięcia dokonywać przez 5 minut.



- Jeśli przygotowane zostały dwie strzykawki:
 - zagiąć przewód w pobliżu łącznika zestawu do infuzji, aby zapobiec cofaniu się płynu,
 - odkręcić pustą strzykawkę od zestawu do infuzji i od razu zastąpić ją drugą strzykawką

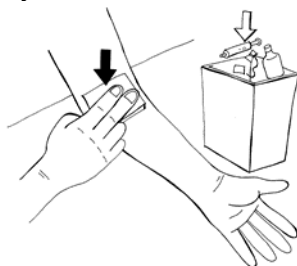


- odgiąć przewód i delikatnie wstrzykiwać roztwór, podobnie jak w przypadku pierwszej

strzykawki.

Krok 13: Po podaniu

- Ostrożnie usunąć plaster mocujący igłę i wyjąć igłę z żyły.
- Bezpośrednio po wyjęciu igły przyłożyć jałowy gazik do miejsca wstrzyknięcia i uciskać przez kilka minut, aby zmniejszyć krwawienie.



- Następnie, przykleić plaster samoprzylepny na miejsce wstrzyknięcia.
- Nałożyć żółtą osłonkę na igłę.
- Należy w bezpieczny sposób usunąć wykorzystany zestaw do infuzji wraz z igłą, wszelkie niewykorzystane resztki roztworu, strzykawkę oraz pustą fiolkę, do odpowiedniego pojemnika na odpady medyczne, ponieważ materiały te mogą wyrządzić szkodę, jeśli nie zostaną odpowiednio usunięte. Nie należy ponownie wykorzystywać sprzętu.

Krok 14: Dokumentowanie podawania leku

Należy zapisywać (np. w dzienniku):

- datę i godzinę podania
- numer serii (Lot) podany na etykiecie fiolki z proszkiem

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Ruconest

W takim przypadku należy skontaktować się z lekarzem lub najbliższym szpitalem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

W razie nasilenia objawów i (lub) wystąpienia wysypki, mrowienia, trudności w oddychaniu, obrzęku twarzy lub języka, należy **niewzłocznie** skontaktować się z lekarzem.

Może to oznaczać, że rozwinęła się alergia na lek Ruconest.

Podczas leczenia lekiem Ruconest mogą wystąpić pewne działania niepożądane:

Często: mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób

- Nudności

Niezbyt często: mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób

- Ból brzucha, biegunka
- Czucie mrowienia, kłucia lub drętwienia w jamie ustnej
- Ból głowy, zawroty głowy
- Osłabienie zmysłu dotyku lub czucia na skórze lub kończynach
- Podrażnienie gardła
- Pokrzywka
- Obrzęk uszu i okolic uszu
- Wstrząs anafilaktyczny

Częstość nieznana

- Reakcje nadwrażliwości

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Ruconest

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i na etykiecie fiolki po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać fiolkę z proszkiem w pudełku na fiolkę w celu ochrony przed światłem.

Przed podaniem leku Ruconest proszek należy rozpuścić w rozpuszczalniku znajdującym się w opakowaniu (patrz punkt 3).

Po rozpuszczeniu lek należy niezwłocznie użyć.

Nie stosować tego leku, jeśli po rozpuszczeniu widoczne są cząstki stałe w roztworze lub roztwór zmienił barwę. Dopuszczalna jest obecność niewielkiej ilości piany.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Ruconest

Fiolka z proszkiem:

- Substancją czynną leku jest konestat alfa. Każda fiolka z proszkiem zawiera 2100 jednostek (j.) konestatu alfa. Odpowiada to 2100 jednostkom w 14 ml po rekonstytucji lub stężeniu 150 jednostek/ml.
- Pozostałe składniki proszku to: sacharoza, sodu cytrynian (E331) i kwas cytrynowy.

Fiolka z rozpuszczalnikiem:

- Składnikiem rozpuszczalnika jest woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Ruconest i co zawiera opakowanie

Lek Ruconest to pojedyncza szklana fiolka zawierająca proszek o barwie białej do złamanej bieli do sporządzania roztworu do wstrzykiwań oraz jedna szklana fiolką zawierająca klarowny, bezbarwny rozpuszczalnik do rozpuszczenia proszku. Po rozpuszczeniu proszku w wodzie do wstrzykiwań roztwór jest przezroczysty i bezbarwny.

Lek Ruconest jest dostarczany w zestawie do podania zapakowanym w pudełko tekturowe zawierające:

- 1 fiolkę z 2100 j. proszku
- 1 fiolkę z 20 ml rozpuszczalnika
- 2 złączki do fiolek
- 1 strzykawkę
- 1 zestaw do infuzji z przewodem 35 cm i igłą 25G
- 2 waciki nasączone alkoholem
- 1 jałowy wacik z włókniny

- 1 plaster samoprzylepny

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny:
Pharming Group N.V.
Darwinweg 24
2333 CR Leiden
Holandia

Wytwórca:
Pharming Technologies B.V.
Darwinweg 24
2333 CR Leiden
Holandia

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Dawkowanie

Masa ciała do 84 kg

- Jedno wstrzyknięcie dożylnie 50 j./kg masy ciała.

Masa ciała 84 kg lub większa

- Jedno wstrzyknięcie dożylnie 4200 j. (dwie fiołki).

W większości przypadków do opanowania ostrego napadu obrzęku naczynioruchowego wystarcza podanie jednej dawki produktu leczniczego Ruconest.

W przypadku niedostatecznej odpowiedzi klinicznej można podać dodatkową dawkę produktu (50 j./kg masy ciała do 4200 j.).

Nie należy podawać więcej niż dwie dawki w ciągu 24 godzin.

Obliczenie dawki

Należy określić masę ciała pacjenta.

Masa ciała do 84 kg

- U pacjentów o masie ciała do 84 kg objętość, którą należy podać, wylicza się na podstawie poniższego wzoru:

$$\text{Objętość do podania (ml)} = \frac{\text{masa ciała (kg) razy 50 (j./kg)}}{150 \text{ (j./ml)}} = \frac{\text{masa ciała (kg)}}{3}$$

Masa ciała 84 kg lub większa

- U pacjentów o masie ciała 84 kg lub większej objętość, którą należy podać, to 28 ml, co odpowiada 4200 j. (2 fiołki).

Zawartość każdej fiołki należy rozpuścić w 14 ml wody do wstrzykiwań (patrz poniższy punkt dotyczący rekonstytucji).

Przygotowany roztwór w każdej fiolce zawiera 2100 j. konestatu alfa w stężeniu 150 j./ml.

Potrzebną objętość przygotowanego roztworu należy podać w powolnym wstrzyknięciu dożylnym trwającym około 5 minut.

SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA I PRZYGOTOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO DO STOSOWANIA

Przygotowanie

Jedna fiolka produktu leczniczego Ruconest jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użycia.

Ruconest przeznaczony jest do podania dożylnego po rekonstytucji w wodzie do wstrzykiwań. Rekonstytucja, łączenie i mieszanie roztworów powinno odbywać się w warunkach aseptycznych.

Rekonstytucja

1. Zawartość każdej fiolki produktu leczniczego Ruconest (2100 j.) należy rozpuścić w 14 ml wody do wstrzykiwań.
2. Zdezynfekować gumowe korki fiolek z proszkiem i rozpuszczalnikiem i nałożyć na każdą fiolkę złączkę tak, aby zaskoczyła na szyjkę fiolki.
3. Przyłączyć strzykawkę do złączki na fiolce z rozpuszczalnikiem i przekręcić zgodnie z ruchem wskazówek zegara, aż do zablokowania. Pobrać 14 ml rozpuszczalnika. Odblokować strzykawkę, przekręcając ją w kierunku odwrotnym do ruchu wskazówek zegara. Powtórzyć ten krok, jeśli należy odtworzyć dwie fiolki z proszkiem.
4. Przyłączyć strzykawkę z rozpuszczalnikiem do złączki znajdującej się na fiolce z proszkiem i przekręcić zgodnie z ruchem wskazówek zegara, aż do zablokowania. Wodę do wstrzykiwań należy dodawać powoli, aby zapobiec silnemu działaniu na proszek, i mieszać delikatnie, aby zminimalizować spienianie roztworu. Pozostawić strzykawkę przyłączoną do złączki. Powtórzyć ten krok, jeśli konieczne jest odtworzenie drugiej fiolki z proszkiem.
5. Odtworzony roztwór w każdej fiolce zawiera 150 j./ml w postaci klarownego, bezbarwnego roztworu. Każdą fiolkę należy sprawdzić, czy w przygotowanym roztworze nie występują cząstki stałe i czy roztwór nie zmienił barwy. Nie należy stosować roztworu, który zawiera cząstki lub zmienił barwę. Dopuszczalna jest obecność niewielkiej ilości piany. Produkt leczniczy należy niezwłocznie użyć.

Podawanie

1. Pobrać potrzebną objętość przygotowanego roztworu. Nigdy nie przekraczać objętości 14 ml na strzykawkę. Odblokować strzykawkę (strzykawkę), przekręcając ją(je) w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara, a następnie wyrzucić fiolkę ze złączką.
2. Podłączyć zestaw do infuzji do strzykawkę i przekręcić zgodnie z ruchem wskazówek zegara, aż do zablokowania. Przytrzymać strzykawkę końcówką do góry i delikatnie nacisnąć tłok w celu napełnienia roztworem zestawu do infuzji.
3. Zdezynfekować miejsce wstrzyknięcia wacikiem nasączonym alkoholem. Usunąć zatyczkę z igły zestawu do infuzji i delikatnie wprowadzić igłę do żyły.
4. Upewnić się, że opaska uciskowa została poluzowana. Delikatnie wstrzyknąć roztwór do żyły – wstrzykiwać przez około 5 minut.
5. Jeśli przygotowano dwie strzykawki: zagiąć przewód, aby zapobiec cofaniu się płynu, odkręcić pustą strzykawkę od zestawu do infuzji (w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara) i niezwłocznie zastąpić ją drugą strzykawką. Delikatnie wstrzyknąć roztwór z drugiej strzykawkę.

Usuwanie

Należy w bezpieczny sposób usunąć wykorzystany zestaw do infuzji z igłą, pozostałość niewykorzystanego roztworu, strzykawkę oraz pustą fiolkę, do odpowiedniego pojemnika na odpady medyczne, ponieważ materiały te mogą wyrządzić szkodę, jeśli nie zostaną odpowiednio usunięte. Nie należy ponownie używać sprzętu.

ANEKS IV

**WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY ZMIANY WARUNKÓW POZWOLENIA
(POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących substancji konestatu alfa, wnioski naukowe przyjęte przez komitet CHMP są następujące:

W świetle dostępnych danych dotyczących zgłoszeń spontanicznych, w tym w niektórych przypadkach bliskiego związku czasowego, oraz ze względu na prawdopodobny mechanizm działania, PRAC uważa, że związek przyczynowy między konestatem alfa a

reakcjami nadwrażliwości,

anafilaksją,

zdarzeniami zakrzepowo-zatorowymi

jest co najmniej w uzasadnionym stopniu możliwy. Komitet PRAC stwierdził, że druki informacyjne produktów zawierających konestat alfa należy odpowiednio zmienić.

Komitet CHMP zgadza się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących konestatu alfa komitet CHMP uznał, że bilans korzyści i ryzyka stosowania produktu leczniczego zawierającego (produktów leczniczych zawierających) substancję czynną konestat alfa pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Komitet CHMP zaleca zmianę warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu.