

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ruconest 2100 j., 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 (rhC1NH) wytwarzanym za pomocą technologii rekombinacji DNA w mleku transgenicznych królików.

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.
Proszek barwy białej do złamanej bieli.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Ruconest jest wskazany w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych 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. Produkt leczniczy Ruconest powinien być podawany przez pracownika służby zdrowia.

Pacjentom, którzy wcześniej nie otrzymywali produktu leczniczego Ruconest, należy wykonać test na obecność przeciwciał IgE przeciwko naskórkowi królika przed rozpoczęciem leczenia produktem Ruconest (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie

- *Dorośli o masie ciała do 84 kg*

Jedno wstrzyknięcie dożylnie 50 j./kg masy ciała.

- *Dorośli o masie ciała 84 kg lub większej*

Jedno wstrzyknięcie dożylnie 4200 j. (dwie 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 leku (50 j./kg masy ciała do 4200 j.) (patrz punkt 5.1).

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

Obliczenie dawki

Należy określić masę ciała pacjenta.

- Dorośli o masie ciała do 84 kg

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

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

- Dorośli o masie ciała 84 kg lub większej

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

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Ruconest u dzieci w wieku 0 do 12 lat. Aktualne dane dotyczące stosowania u młodzieży w wieku 13 do 17 lat przedstawiono w punkcie 5.1, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

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.

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Konestat alfa jest uzyskiwany z mleka królików transgenicznych i zawiera śladową ilość białka królika. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Ruconest należy przeprowadzić badanie na obecność przeciwciał IgE przeciwko alergenom królika z zastosowaniem atestowanego testu do wykrywania przeciwciała IgE przeciwko naskórkowi królika, np. system ImmunoCap, Phadia, Szwecja. Tylko pacjenci z ujemnym wynikiem tego testu mogą być leczeni produktem Ruconest.

Badanie na obecność przeciwciał IgE należy powtarzać raz w roku lub po 10-krotnym podaniu leku, w zależności od tego, co nastąpi jako pierwsze.

Tak jak w przypadku każdego dożylnie podawanego produktu leczniczego zawierającego białko nie można wykluczyć reakcji nadwrażliwości.

Przez cały okres podawania leku należy dokładnie monitorować stan pacjenta i prowadzić uważną obserwację, czy nie występują jakiegokolwiek objawy nadwrażliwości. Należy poinformować pacjentów o wczesnych objawach reakcji nadwrażliwości, takich jak: pokrzywka, pokrzywka uogólniona, ucisk w klatce piersiowej, świszczący oddech, niedociśnienie tętnicze i reakcja anafilaktyczna. 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 pomiędzy 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.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji lekowych.

W literaturze naukowej opisano interakcje pomiędzy aktywatorem plazminogenu tkankowego (tPA) i produktami leczniczymi zawierającymi C1INH. 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 korzyść wynikająca z leczenia przewyższa możliwe ryzyko.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu produktu leczniczego Ruconest na płodność męską i żeńską.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Na podstawie poznanego profilu farmakologicznego i znanych 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 i zawroty głowy, które mogą również być wynikiem napadu HAE. Pacjentom należy zalecić, aby nie prowadzili pojazdów ani nie obsługiwali maszyn, jeśli odczuwają ból głowy lub zawroty głowy.

4.8 Działania niepożądane

Doświadczenie kliniczne przemawiające za bezpieczeństwem stosowania produktu leczniczego Ruconest oparte jest na 300 podaniach (83 podania zdrowym osobom lub pacjentom z bezobjawowym HAE oraz 217 podań 119 pacjentom z HAE). W poniższej tabeli wymieniono wszystkie działania niepożądane, które obserwowano w okresie 7 dni po podaniu produktu leczniczego Ruconest w sześciu badaniach dotyczących oceny leczenia.

Działania niepożądane miały zwykle nasilenie łagodne do umiarkowanego. Częstość występowania działań niepożądanych była podobna we wszystkich grupach dawkowania i nie wzrastała po podaniu wielokrotnym.

Częstość występowania niżej wymienionych możliwych 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 (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

	Działania niepożądane	
	Często	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Zawroty głowy Zaburzenia czucia
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Podrażnienie gardła
Zaburzenia żołądka i jelit		Biegunka Nudności Dyskomfort w jamie brzusznej Zaburzenia czucia w obrębie jamy ustnej
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Pokrzywka
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Obrzęk

4.9 Przedawkowanie

Brak danych klinicznych dotyczących przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna i kod ATC: **jeszcze nieprzydzielone**

Białko osocza C1INH jest głównym regulatorem aktywacji układu kontaktu i układu dopełniacza *in vivo*. U pacjentów z HAE występuje heterozygotyczny niedobór białka osocza C1INH. 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 (rhC1INH), jest analogiem ludzkiego C1INH uzyskiwanym z mleka królików zawierających gen kodujący ludzki C1INH. Sekwencja aminokwasów w konestacie alfa jest identyczna jak w ludzkim C1INH.

C1INH 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 C1INH 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 C1INH pochodzącego z osocza ludzkiego, wpływ farmakodynamiczny konestatu alfa na C4 polega na zależnym od dawki przywróceniu homeostazy układu dopełniacza u pacjentów z HAE na poziomie aktywności C1INH w surowicy 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 C1INH 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 z HAE oceniono w dwóch randomizowanych badaniach z podwójnie ślepą 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 została potwierdzona na podstawie istotnego skrócenia czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów i czasu do wystąpienia minimalnych objawów oraz malej 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, 720)	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 114/119 (95%) napadów leczonych jednorazową dawką 50 j./kg objawy zaczęły ustępować w ciągu 4 godzin. Dodatkową dawkę 50 j./kg podano w przypadku 13/133 (10%) napadów.

Dzieci i młodzież

Dziewięciu nastoletnich pacjentów z HAE (w wieku od 13 do 17 lat) leczono dawką 50 j./kg w 26 ostrych napadach obrzęku naczynioruchowego, a siedmiu (w wieku od 16 do 17 lat) – dawką 2100 j. w 24 ostrych napadach obrzęku naczynioruchowego.

Europejska Agencja Leków wstrzymuje obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Ruconest w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dystrybucja

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

Biotransformacja i eliminacja

Na podstawie wyników badań na zwierzętach stwierdzono, że konestat alfa jest eliminowany z krążenia przez wątrobę w drodze endocytozy pobudzonej przez receptor, 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.

Wydalenie

Nie zachodzi wydalenie, ponieważ konestat alfa jest usuwany z krążenia w drodze endocytozy pobudzonej przez receptory, po której następuje całkowita hydroliza/rozpad w wątrobie.

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 potencjalnego 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 rhC1INH. 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 (E330)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

3 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 rekonstytucji nie 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 j. konestatu alfa w postaci proszku 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 nie dopuścić do spienienia 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).

Bez szczególnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pharming Group N.V.,
Darwinweg 24,
NL-2333 CR LEIDEN,

Holandia

- 8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**
- 9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**
- 10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna 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 POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

N.V. Organon
Veersemeer 4
5347 JN Oss
Holandia

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

• Kategoria dostępności

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (Patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

• Warunki lub ograniczenia dotyczące bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu leczniczego

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 w momencie wprowadzenia do obrotu wszyscy pracownicy służby zdrowia, którzy będą przepisywać produkt leczniczy Ruconest, byli zaopatrzeni w pakiet szkoleniowy.

Pakiet szkoleniowy powinien zawierać:

- Charakterystykę Produktu Leczniczego i ulotkę dla pacjenta produktu leczniczego Ruconest;
- Materiały szkoleniowe dla lekarza;
- Kopie karty pacjenta, którą pacjent powinien otrzymać przed zastosowaniem produktu leczniczego Ruconest.

Materiały szkoleniowe dla przepisyującego lek 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, a lek powinien być podawany przez pracownika służby zdrowia.
- Podczas podawania produktu leczniczego Ruconest należy obserwować, czy u pacjenta nie występują podmiotowe i przedmiotowe objawy kliniczne nadwrażliwości. 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 lub z dodatnim wynikiem testu na obecność w surowicy przeciwciał z klasy IgE przeciwko naskórkowi królika ze względu na ryzyko ciężkich reakcji alergicznych, zatem:
 - Przed rozpoczęciem leczenia produktem Ruconest u wszystkich pacjentów należy wykonać test na obecność przeciwciał IgE przeciwko naskórkowi królika. Tylko pacjenci z ujemnym wynikiem testu mogą być leczeni produktem leczniczym Ruconest. Pacjenci powinni otrzymać kartę pacjenta z potwierdzeniem ujemnego wyniku testu.
 - Badanie na obecność przeciwciał IgE należy powtarzać raz w roku lub po 10-krotnym podaniu leku, w zależności od tego, co nastąpi jako pierwsze. Badanie na obecność przeciwciał IgE należy również powtórzyć, jeśli wystąpią objawy alergii na króliki.
 - Ważną kwestią są też informacje dotyczące odpowiedniej metodologii do zastosowania w testach laboratoryjnych na obecność w surowicy przeciwciał IgE przeciwko naskórkowi królika.
- Pacjenci z potwierdzoną klinicznie alergią na mleko krowie mogą mieć przeciwciała reagujące krzyżowo z zanieczyszczeniami pochodzącymi z mleka królika w produkcie leczniczym Ruconest.
 - Istotny jest protokół przeprowadzania punktowego testu skórno (ang. skin prick test, SPT) z produktem leczniczym Ruconest i schemat podawania dożylnego u pacjentów z ujemnym wynikiem punktowego testu skórno, zawierający kryteria interpretacji wyników w przypadku pacjentów z cechami klinicznymi alergii na mleko krowie.
- 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 C1INH, 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.

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.
- Wynik badania w kierunku wykrycia przeciwciał IgE przeciwko naskórkowi królika wykonany w ciągu ostatniego roku jest ujemny.
- Karta pacjenta powinna zawierać pole, w którym pacjenci mogą zapisywać wyniki ostatnich testów na obecność IgE przeciwko naskórkowi królika oraz daty ich wykonania.
- Karta pacjenta powinna zawierać przypomnienie, że badanie na obecność przeciwciał IgE przeciwko naskórkowi królika należy wykonywać raz w roku lub po 10-krotnym podaniu leku, w zależności od tego, co nastąpi jako pierwsze. Ponadto badanie przeciwciał IgE należy powtórzyć, jeśli wystąpią objawy alergii na białko królika.
- Karta pacjenta powinna zawierać pole, w którym pacjenci mogą zapisywać datę i dawkę każdego podania produktu leczniczego Ruconest (z podkreśleniem każdego, co dziesiątego leczenia).
- Istotne znaczenie ma obserwacja, czy nie występują podmiotowe i przedmiotowe objawy kliniczne nadwrażliwości oraz konieczność powiadomienia lekarza, jeśli takie objawy wystąpią w czasie podawania lub po podaniu produktu leczniczego Ruconest.
- Podczas podawania produktu leczniczego Ruconest należy obserwować, czy u pacjenta nie występują podmiotowe i przedmiotowe objawy kliniczne nadwrażliwości. Należy zapewnić dostępność natychmiastowej pomocy medycznej w przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznych lub wstrząsu.
- Pacjenci powinni przynosić kartę i zawsze pokazywać ją pracownikowi służby zdrowia leczącemu ich z powodu ostrego napadu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego.
- **Inne warunki**

System nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych

Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, że system nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, opisany w wersji 5.0 przedstawionej w Module 1.8.2 wniosku o dopuszczenie do obrotu, jest zorganizowany i będzie prawidłowo funkcjonował przed i po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu.

Plan Zarządzania Ryzykiem

Podmiot odpowiedzialny zobowiązuje się do przeprowadzenia badań i innych działań w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, które zostały wyszczególnione

w planie monitorowania bezpieczeństwa zgodnie z wersją 6.0 Planu Zarządzania Ryzykiem (RMP, ang. *Risk Management Plan*), przedstawioną w Module 1.8.2 wniosku o dopuszczenie do obrotu i wszelkimi jego kolejnymi aktualizacjami uzgodnionymi z Komitetem ds. Produktów Lekniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*).

Zgodnie z Wytocznymi CHMP dotyczącymi Systemów Zarządzania Ryzykiem dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi, każdy uaktualniony RMP należy złożyć jednocześnie z kolejnym okresowym raportem o bezpieczeństwie (PSUR, ang. *Periodic Safety Update Report*).

Ponadto uaktualniony RMP należy przedstawić:

- o jeśli uzyskano nowe informacje, które istotnie wpływają na aktualną specyfikację dotyczącą bezpieczeństwa, plan monitorowania bezpieczeństwa lub działania służące ograniczeniu ryzyka;
- o w ciągu 60 dni od uzyskania istotnych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka;
- o na żądanie Europejskiej Agencji Leków.

ANEKS III
OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

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

Ruconest 2100 j., proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Konestat alfa

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

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 (E330)

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.
1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA(-I) PODANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym 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
NL-2333 CR Leiden
Holandia

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/0/00/000/000

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

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

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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

B. ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Ruconest 2100 j., proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań Konestat alfa

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- 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 nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

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. 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 postacią ludzkiego inhibitora C1**(ang. recombinant form of human C1 inhibitor, rhC1INH) i jest wytwarzany z zastosowaniem technologii rekombinacji DNA z mleka królików.

Lek Ruconest jest przeznaczony do stosowania u dorosłych pacjentów 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 konestatu alfa (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 (nadwrażliwość) na króliki;
- jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na konestat alfa lub którykolwiek z pozostałych składników produktu leczniczego (patrz punkt 6).

Lek Ruconest można zastosować jedynie wtedy, gdy wynik testu na obecność alergii na króliki (IgE) jest ujemny. Test należy powtarzać każdego roku lub po 10-krotnym podaniu leku Ruconest, w zależności od tego, co nastąpi jako pierwsze.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Ruconest

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

Dzieci i młodzież

Leku Ruconest nie należy podawać dzieciom i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Stosowanie innych leków

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Nie należy jednocześnie podawać leku Ruconest w przypadku stosowania leczenia przeciwwzakrzepowego.

Ciąża i karmienie piersią

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

W przypadku planowanej ciąży przed rozpoczęciem stosowania leku Ruconest należy poradzić się lekarza.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

3. JAK STOSOWAĆ LEK RUCONEST

Lek Ruconest będzie podawany bezpośrednio do żyły w ciągu około 5 minut przez lekarza lub pielęgniarkę. Dawka będzie ustalana na podstawie masy ciała pacjenta.

W większości przypadków wystarczająca jest jedna dawka, czasem jednak może okazać się potrzebna druga. Nie należy podawać więcej niż dwóch dawek w ciągu 24 godzin.

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

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Ruconest 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 (występują u 1 do 10 osób leczonych na 100):

bóle głowy

Niezbyt często (występują u 1 do 10 osób leczonych na 1000):

uczucie mrowienia, klucia lub drętwienia skóry lub kończyn (zaburzenia czucia), zawroty głowy, podrażnienie gardła, ból brzucha, biegunka, nudności, pokrzywka, obrzęk skóry.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane **niewymienione** w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceutce.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK RUCONEST

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i na etykiecie fiolki po: EXP.

Termin ważności oznacza ostatni dzień danego 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 rekonstytucji produkt leczniczy należy niezwłocznie użyć.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Ruconest

Konestat alfa 2100 jednostek w fiolce, co po rekonstytucji odpowiada 2100 jednostkom w 14 ml lub stężeniu 150 jednostek/ml.

Konestat alfa jest rekombinowanym analogiem ludzkiego inhibitora esterazy C1 (rhC1INH).

Ponadto lek zawiera sacharozę, sodu cytrynian (E331) i kwas cytrynowy (E330).

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 w wodzie do wstrzykiwań roztwór jest przezroczysty i bezbarwny.

Lek Ruconest jest dostarczany w pudełku tekturowym zawierającym jedną fiolkę z proszkiem.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

Data zatwierdzenia ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>

3<-----

Informacje przeznaczone wyłącznie dla personelu medycznego lub pracowników służby zdrowia:

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

- *Dorośli o masie ciała do 84 kg*

Jedno wstrzyknięcie dożylnie 50 j./kg masy ciała

- *Dorośli o masie ciała 84 kg lub większej*

Jedno wstrzyknięcie dożylnie 4200 j. (dwie 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 leku (50 j./kg masy ciała do 4200 j.) (patrz punkt 5.1).

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

Obliczenie dawki

Należy określić masę ciała pacjenta.

- *Dorośli o masie ciała do 84 kg*

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

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

- *Dorośli pacjenci o masie ciała 84 kg lub większej*

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 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 nie dopuścić do spienienia roztworu. Przygotowany roztwór w każdej fiołce zawiera 2100 j. konestatu alfa w stężeniu 150 j./ml i ma postać 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.

Bez szczególnych wymagań dotyczących usuwania.