

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Ruconest 2100 E Poeder voor oplossing voor injectie

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Een injectieflacon bevat 2100 eenheden conestat alfa, wat na reconstitutie overeenkomt met 2100 eenheden per 14 ml, of een concentratie van 150 eenheden/ml.

Conestat alfa is de recombinante analoog van de humane C1-esteraseremmer (rhC1INH), geproduceerd met behulp van recombinant-DNA-technologie in de melk van transgene konijnen.

De werking van 1 eenheid conestat alfa wordt gedefinieerd als het equivalent van de C1-esteraseremmende werking aanwezig in 1 ml gepoold normaal plasma.

### Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke injectieflacon met Ruconest bevat ongeveer 19,5 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Poeder voor oplossing voor injectie.  
Wit tot gebroken wit poeder.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Ruconest is geïndiceerd voor gebruik voor de behandeling van acute aanvallen van angio-oedeem bij volwassenen en adolescenten met erfelijk angio-oedeem (HAE) als gevolg van C1-esteraseremmerdeficiëntie.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

Behandeling met Ruconest moet worden ingesteld onder begeleiding en toezicht van een arts met ervaring op het gebied van de diagnose en behandeling van erfelijk angio-oedeem.

#### Dosering

- *Lichaamsgewicht tot 84 kg*  
Eén intraveneuze injectie van 50 E/kg lichaamsgewicht.

- *Lichaamsgewicht van 84 kg of meer*  
Eén intraveneuze injectie van 4200 E (twee injectieflacons).

In de meeste gevallen is een enkelvoudige dosis Ruconest voldoende voor de behandeling van een acute aanval van angio-oedeem.

In geval van een ontoereikende klinische respons kan een extra dosis (50 E/kg lichaamsgewicht tot maximaal 4200 E) worden toegediend (zie rubriek 5.1).

Er mogen niet meer dan twee doses binnen 24 uur worden toegediend.

### Dosisberekening

Bepaal het lichaamsgewicht van de patiënt.

#### *- Lichaamsgewicht tot 84 kg*

Bereken het volume dat moet worden toegediend aan patiënten tot 84 kg aan de hand van onderstaande formule:

$$\text{Toe te dienen volume (ml)} = \frac{\text{lichaamsgewicht (kg)} \times 50 \text{ (E/kg)}}{150 \text{ (E/ml)}} = \frac{\text{lichaamsgewicht (kg)}}{3}$$

#### *- Lichaamsgewicht van 84 kg of meer*

Het volume dat aan patiënten van 84 kg of meer moet worden toegediend, bedraagt 28 ml, wat overeenkomt met 4200 E (2 injectieflacons).

### Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Ruconest bij kinderen in de leeftijd van 0 tot 12 jaar zijn nog niet vastgesteld.

### Ouderen ( $\geq 65$ jaar)

Gegevens inzake patiënten ouder dan 65 jaar zijn beperkt.

Er is geen reden aan te nemen dat patiënten ouder dan 65 jaar anders op Ruconest reageren.

### Nierfunctiestoornis

Bij patiënten met een nierfunctiestoornis zijn geen dosisaanpassingen nodig aangezien conestat alfa niet via de nieren wordt geklaard.

### Leverfunctiestoornis

Er is geen klinische ervaring met Ruconest bij patiënten met een leverfunctiestoornis. Een leverfunctiestoornis kan de halfwaardetijd van conestat alfa verlengen, maar dit zou klinisch niet van belang zijn. Er kan geen aanbeveling voor een dosisaanpassing worden gedaan.

### Wijze van toediening

Voor intraveneus gebruik.

Ruconest moet worden toegediend door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6. Het vereiste volume van de gereconstitueerde oplossing moet worden toegediend als een langzame intraveneuze injectie in ongeveer 5 minuten.

## **4.3 Contra-indicaties**

- Bekende of vermoede allergie voor konijnen (zie rubriek 4.4)
- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen

## **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Conestat alfa is afkomstig uit melk van transgene konijnen en bevat sporen van konijneneiwit.

Voorafgaand aan instelling van een behandeling met Ruconest moeten patiënten worden gevraagd naar eerdere blootstelling aan konijnen en klachten en symptomen die wijzen op een allergische reactie.

Overgevoeligheidsreacties kunnen niet worden uitgesloten.

Tijdens de toedieningsperiode moeten patiënten nauwlettend worden gecontroleerd en zorgvuldig geobserveerd op eventuele verschijnselen van overgevoeligheid. Patiënten moeten worden

geïnformeerd over de vroege tekenen van overgevoelighedsreacties, zoals galbulten, gegeneraliseerde urticaria, een drukkend gevoel op de borst, piepende ademhaling ('wheezing'), hypotensie en anafylaxie. Als deze verschijnselen na toediening optreden, moeten ze hun arts waarschuwen. In geval van anafylactische reacties of shock moet een medische spoedbehandeling worden toegepast.

Hoewel kruisreactiviteit tussen koemelk en konijnenmelk onwaarschijnlijk wordt geacht, kan een dergelijke kruisreactiviteit bij een patiënt bij wie een klinische allergie voor koemelk is aangetoond, niet worden uitgesloten, de patient dient geobserveerd te worden op symptomen van overgevoeligheid na het toedienen van Ruconest. Patiënten met een koemelk allergie moeten hierover geïnformeerd worden. Een huidpriktest kan worden uitgevoerd om kruisreactiviteit tussen koemelk en konijnenmelk uit te sluiten.

#### Natrium

Elke injectieflacon met Ruconest bevat ongeveer 19,5 mg natrium. Hiermee dient rekening gehouden te worden bij patiënten die een natriumbepert diet volgen.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

De wetenschappelijke literatuur wijst op een interactie met geneesmiddelen die weefselplasminogeenactivator (tPA) en C1INH bevatten. Ruconest mag niet tegelijk met tPA worden toegediend.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Zwangerschap en borstvoeding

Er is geen ervaring met het gebruik van Ruconest bij zwangere vrouwen en bij vrouwen die borstvoeding geven.

Uit één dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Ruconest wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap of de periode dat borstvoeding wordt gegeven, tenzij de behandelend arts van oordeel is dat de voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's.

#### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de effecten van Ruconest op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid.

### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Op grond van de bekende farmacologie en het bijwerkingenprofiel van Ruconest worden er geen effecten verwacht op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Na het gebruik van Ruconest is echter wel hoofdpijn of vertigo gemeld, maar dit kan ook optreden als gevolg van een aanval van HAE. Patiënten moeten worden geïnstrueerd geen auto of ander voertuig te besturen of machines te bedienen als ze last hebben van hoofdpijn of vertigo.

## 4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Eén geval van overgevoeligheid heeft zich voorgedaan in een klinische studie met Ruconest. De meest voorkomende bijwerking die is geobserveerd na toediening van Ruconest is hoofdpijn.

Overzicht van bijwerkingen

De klinische ervaring die de veiligheid van Ruconest ondersteunt, omvat 300 toedieningen (83 toedieningen aan gezonde proefpersonen of asymptomatische HAE-patiënten en 217 toedieningen aan 119 HAE-patiënten). In onderstaande tabel staan alle bijwerkingen vermeld die zich binnen 7 dagen na behandeling met Ruconest hebben voorgedaan, zoals gemeld in de zes onderzoeken naar behandeling. De bijwerkingen waren doorgaans licht tot matig van aard. De incidentie van bijwerkingen was voor alle dosisgroepen gelijk en nam niet toe bij herhaalde toediening.

De frequentie van de hierna vermelde bijwerkingen wordt als volgt gedefinieerd:

Zeer vaak ( $\geq 1/10$ ),

Vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ),

Soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ),

Zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ),

Zeer zelden ( $< 1/10.000$ ),

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

	Bijwerkingen	
	Vaak	Soms
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Vertigo Paresthesie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Keel-irritatie
Maagdarmstelselaandoeningen		Diarree Misselijkheid Onaangenaam gevoel in de buik Orale paresthesie
Huid- en onderhuidaandoeningen		Urticaria
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Zwelling

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V**.

## 4.9 Overdosering

Er is geen klinische informatie over overdosering beschikbaar.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: overige hematologische middelen, bij hereditair angio-oedeem gebruikte geneesmiddelen, ATC-code: B06AC04.

Het plasma-eiwit C1INH is *in vivo* de belangrijkste regulator van de activering van het contact- en complementsysteem. Bij HAE-patiënten is sprake van een heterozygote deficiëntie van het plasma-eiwit C1INH. Hierdoor kan bij hen sprake zijn van ongecontroleerde activering van het contact- en complementsysteem, met de vorming van ontstekingsmediatoren, wat zich klinisch manifesteert als het optreden van acute aanvallen van angio-oedeem.

Conestat alfa, een recombinante humane complementcomponent-1-esteraseremmer (rhC1INH), is een analoog van humaan C1INH en wordt verkregen uit de melk van konijnen die het gen tot expressie brengen dat codeert voor humaan C1INH. De aminozuurvolgorde van conestat alfa is identiek aan die van endogeen C1INH.

C1INH oefent een remmende werking uit op diverse proteasen (targetproteasen) van het contact- en complementsysteem. Het effect van conestat alfa op de volgende targetproteasen is *in vitro* beoordeeld: geactiveerde C1's, kallikreïne, factor XIIa en factor XIa. De remmingskinetiek bleek vergelijkbaar met die waargenomen bij uit plasma afkomstig humaan C1INH.

De complementcomponent (eiwit) C4 is een substraat voor geactiveerde C1's. Patiënten met HAE hebben lage spiegels van C4 in de circulatie. Voor uit plasma afkomstig C1INH geldt dat de farmacodynamische effecten van conestat alfa op C4 bij HAE-patiënten een dosisafhankelijk herstel van de complementhomeostase laten zien bij een activiteit van C1INH in plasma hoger dan 0,7 E/ml, wat de ondergrens is van het normaalbereik. Bij HAE-patiënten verhoogt Ruconest in een dosis van 50 E/kg de activiteit van C1INH in plasma gedurende ongeveer 2 uur tot een waarde hoger dan 0,7 E/ml (zie rubriek 5.2).

De werkzaamheid en veiligheid van Ruconest als behandeling van acute aanvallen van angio-oedeem bij patiënten met HAE zijn beoordeeld in twee dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde en vier open-label klinische onderzoeken. De in klinisch onderzoek beoordeelde doses varieerde van een enkele injectieflacon van 2100 E (overeenkomend met 18-40 E/kg) tot 50 en 100 E/kg. De werkzaamheid van Ruconest als behandeling voor acute aanvallen van angio-oedeem bleek uit een significant kortere tijd tot zowel het intreden van symptoomverlichting als tot minimale verschijnselen en door weinig gevallen van niet aanslaan van de therapie. In onderstaande tabel staan de resultaten (primaire en secundaire eindpunten) vermeld van de twee gerandomiseerde, gecontroleerde onderzoeken:

Onderzoek	Behandeling	Tijd (minuten) tot intreden van verlichting, mediaan (95%-betrouwbaarheidsinterval)	Tijd (minuten) tot minimale verschijnselen, mediaan (95%-betrouwbaarheidsinterval)
C1-1205 RCT	100 E/kg n =13	68 (62, 132) p = 0,001	245 (125, 270) p = 0,04
	50 E/kg n =12	122 (72, 136) p < 0,001	247 (243, 484)
	Fysiologische zoutoplossing n = 13	258 (240, 720)	1101 (970, 1494)
C1-1304 RCT	100 E/kg n =16	62 (40, 75) p = 0,003	480 (243, 723) p = 0,005

	Fysiologische zoutoplossing n = 16	508 (70, 720)	1440 (720, 2885)
--	---------------------------------------	---------------	------------------

De resultaten van de open-label onderzoeken kwamen overeen met bovenstaande bevindingen en ondersteunen het herhaalde gebruik van Ruconest bij de behandeling van daaropvolgende aanvallen van angio-oedeem.

In de gerandomiseerde, gecontroleerde onderzoeken trad bij 39/41 (95 %) van de met Ruconest behandelde patiënten binnen 4 uur verlichting in. In een open-label onderzoek trad bij 114/119 (95 %) aanvallen die werden behandeld met een enkelvoudige dosis van 50 E/kg, binnen 4 uur verlichting in. Bij 13/133 (10 %) aanvallen werd een extra dosis van 50 E/kg toegediend.

#### Pediatrische patiënten

Negen adolescente HAE-patiënten (leeftijd 13 tot 17 jaar) werden voor 26 acute aanvallen van angio-oedeem behandeld met 50 E/kg en 7 (leeftijd 16 tot 17 jaar) voor 24 acute aanvallen van angio-oedeem met 2100 E. De werkzaamheid en veiligheid bij adolescente patiënten kwamen overeen met die bij volwassenen.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoeken met Ruconest in een of meerdere subgroepen van pediatriese patiënten voor de behandeling van acute aanvallen van angio-oedeem (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Distributie

Er is geen formeel onderzoek naar distributie uitgevoerd. Het distributievolume van conestat alfa bedroeg ongeveer 3 l; dit is vergelijkbaar met het plasmavolume.

### Biotransformatie en eliminatie

Op grond van gegevens van dieronderzoek blijkt dat conestat alfa door de lever uit de circulatie wordt geklaard via receptorgemedieerde endocytose gevolgd door volledige hydrolyse/afbraak.

Na toediening van Ruconest (50 E/kg) aan asymptomatische HAE-patiënten werd een  $C_{max}$  van 1,36 E/ml waargenomen. De eliminatiehalfwaardetijd van conestat alfa bedroeg ongeveer 2 uur.

### Excretie

Er is geen sprake van excretie; conestat alfa wordt door de lever uit de circulatie geklaard via receptorgemedieerde endocytose gevolgd door volledige hydrolyse/afbraak.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Preklinische gegevens wijzen niet op veiligheidsproblemen wat betreft het gebruik van conestat alfa bij de mens op grond van onderzoeken op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij enkelvoudige toediening, subchronische toxiciteit gedurende twee weken en lokale verdraagbaarheid bij diverse diersoorten als ratten, honden, konijnen en cynomolgus-ape. Genotoxisch en carcinogeen potentieel wordt niet verwacht.

Embryofoetale onderzoeken bij ratten en konijnen: na paring werden dagelijks enkelvoudige doses van het vehiculum of 625 E/kg rhC1INH intraveneus aan ratten en konijnen toegediend. Bij het onderzoek met ratten werden in de groep met conestat alfa noch in de controlegroep misvormde foetussen waargenomen. In een embryotoxiciteitsonderzoek met konijnen werd bij dieren die conestat alfa

toegediend hadden gekregen, een toename waargenomen in de incidentie van foetale afwijkingen van de hartbloedvaten (1,12 % in de behandelgroep versus 0,03 % bij historische controles).

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Sacharose  
Natriumcitraat (E331)  
Citroenzuur

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

### **6.3 Houdbaarheid**

4 jaar.

#### Gereconstitueerde oplossing

Er is chemische en fysische stabiliteit gedurende 48 uur aangetoond bij temperaturen van 5°C tot 25°C. Vanuit microbiologisch standpunt moet het geneesmiddel onmiddellijk worden gebruikt. Indien het middel niet onmiddellijk wordt gebruikt, is de gebruiker verantwoordelijk voor de bewaartijden en -omstandigheden voorafgaand aan het gebruik; deze zijn normaal gesproken niet langer dan 24 uur bij 2 tot 8°C, tenzij de reconstitutie is uitgevoerd onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25°C.  
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

2100 E conestat alfapoeder in een 25ml-injectieflacon (type 1-glas) met een stop (gesiliconiseerd chloorbutylrubber) en een flip-off verzegeling (aluminium en gekleurd plastic).  
Verpakking van 1.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Elke injectieflacon van Ruconest is bedoeld voor eenmalig gebruik.  
Voor reconstitutie, samenvoegen en mengen van de oplossingen moet een aseptische techniek worden toegepast.

#### Reconstitutie

Elke injectieflacon Ruconest (2100 E) moet worden gereconstitueerd met 14 ml water voor injecties. Het water voor injecties moet langzaam worden toegevoegd om te voorkomen dat het met kracht op het poeder terechtkomt en de oplossing moet voorzichtig worden gemengd om schuimvorming tegen te gaan. De gereconstitueerde oplossing bevat 150 E/ml conestat alfa en is een heldere, kleurloze oplossing.

De gereconstitueerde oplossing in elke injectieflacon moet visueel worden gecontroleerd op vaste deeltjes en verkleuring. Een oplossing die deeltjes bevat of verkleurd is, mag niet worden gebruikt. Het geneesmiddel moet onmiddellijk worden gebruikt (zie rubriek 6.3).

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

#### **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

#### **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/10/641/001

#### **9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING//VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 oktober 2010

Datum van laatste verlenging: 18 september 2015

#### **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

**A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN  
FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikanten van de biologisch werkzame stof

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

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

N.V. Organon  
Veersemeer 4  
5347 JN Oss  
Nederland

Sanofi-Chimie  
Route d'Avignon  
Aramon 30390  
Frankrijk

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Pharming Technologies B.V.  
Darwinweg 24  
2333 CR LEIDEN  
Nederland

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN  
GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE  
HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

**D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN  
DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

Risk Management Plan (RMP)

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-updates.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

### **Extra risicobeperkende maatregelen**

Voordat het voorlichtingsmateriaal in elke lidstaat wordt verspreid, zal de vergunninghouder met de nationale bevoegde instantie tot overeenstemming komen over de inhoud en vormgeving van het voorlichtingsmateriaal.

De vergunninghouder moet ervoor zorgen dat binnen één maand na goedkeuring door de nationale bevoegde instantie alle beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die naar verwachting Ruconest zullen voorschrijven, een informatiepakket ontvangen.

Het informatiepakket moet het volgende bevatten:

- de samenvatting van de productkenmerken en de bijsluiter voor Ruconest;
- voorlichtingsmateriaal voor de arts;
- exemplaren van de patiëntenkaart die aan patiënten moet worden overhandigd vóór Ruconest aan hen wordt toegediend.

Het voorlichtingsmateriaal voor de arts moet informatie over de volgende belangrijke onderwerpen bevatten, namelijk dat:

- een behandeling met Ruconest moet worden ingesteld onder begeleiding en toezicht van een arts met ervaring met de diagnosticering en behandeling van erfelijk angio-oedeem en dat deze behandeling door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg moet worden toegediend;
- met Ruconest behandelde patiënten tijdens de toediening ervan moeten worden gecontroleerd op klinische klachten en verschijnselen van overgevoeligheid.  
In het geval van anafylactische reacties of shock moet een medische spoedbehandeling worden toegepast;
- Er moet een medische spoedbehandeling beschikbaar zijn die in geval van anafylactische reacties of shock onmiddellijk moet worden toegepast;
- conestat alfa afkomstig is uit melk van transgene konijnen en sporen van konijneneiwitten bevat ('Host Related Impurities', HRI);
- Ruconest gecontra-indiceerd is bij alle patiënten met bekende of vermoede allergie voor konijnen;
- bij patiënten met klinisch bewijs van koemelkallergie antilichamen kunnen voorkomen die een kruisreactie vertonen met de uit konijnenmelk afkomstige onzuiverheden in Ruconest;

- een protocol voor het uitvoeren van een huidpriktest met Ruconest en een toedieningsschema voor intraveneuze testdoses bij patiënten met een negatieve huidpriktest, inclusief criteria voor het interpreteren van de resultaten voor patiënten met klinische kenmerken van koemelkallergie;
- patiënten moeten worden geïnformeerd over de vroege tekenen van overgevoeligheidsreacties, zoals galbulten, gegeneraliseerde urticaria, een drukkend gevoel op de borst, piepende ademhaling ('wheezing'), hypotensie en anafylaxie en dat ze hun arts moeten waarschuwen als deze symptomen optreden;
- er een potentieel risico bestaat van een immuuncomplexgemedeerde type III-overgevoeligheidsreactie door de vorming van antilichamen tegen 'Host Related Impurities' (HRI); informatie over het laboratoriumonderzoek inzake immunogeniciteit voor het aantonen van deze antilichamen voor follow-up van vermoede immuuncomplexgemedeerde ziekte en over de te volgen procedure voor het afnemen en verzenden van een bloedmonster naar het centrale laboratorium van de firma. Dit onderzoek moet kosteloos worden uitgevoerd;
- er een risico bestaat van de vorming van anti-C1INH-antilichamen en dus van een potentieel risico van de aanmaak van neutraliserende antilichamen. Informatie over het laboratoriumonderzoek inzake immunogeniciteit met betrekking tot deze antilichamen verstrekt door de firma voor follow-up van vermoede aanmaak van neutraliserende antilichamen en informatie over de te volgen procedure voor het afnemen en verzenden van een bloedmonster naar het centrale laboratorium van de firma. Dit onderzoek moet kosteloos worden uitgevoerd.

De patiëntenkaart moet de volgende belangrijke onderwerpen bevatten, namelijk dat:

- de patiënt Ruconest toegediend krijgt voor de behandeling van acute aanvallen van erfelijk angio-oedeem;
- Ruconest afkomstig is uit melk van transgene konijnen en sporen van konijneneiwitten bevat;
  - De patiëntenkaart moet een ruimte bevatten waar de patiënten de datum en dosis van elke behandeling met Ruconest kunnen noteren;
- controle op klinische klachten en verschijnselen van overgevoeligheid belangrijk is en dat patiënten hun arts moeten waarschuwen als zich bij hen tijdens of na toediening van Ruconest dergelijke symptomen voordoen;
- de met Ruconest behandelde patiënten tijdens de toediening ervan moeten worden gecontroleerd op klinische klachten en verschijnselen van overgevoeligheid. Er moet een medische spoedbehandeling beschikbaar zijn die in geval van anafylactische reacties of shock onmiddellijk moet worden toegepast;
- de patiënten moeten worden geïnstrueerd de kaart bij zich te dragen en deze altijd te tonen aan een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg die hen behandelt voor acute aanvallen van erfelijk angio-oedeem.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**DOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Ruconest 2100 E Poeder voor oplossing voor injectie  
conestat alfa

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Een injectieflacon bevat 2100 E conestat alfa, wat overeenkomt met 2100 E/14 ml na reconstitutie, of een concentratie van 150 E/ml.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstoffen:  
Sacharose,  
Natriumcitraat,  
Citroenzuur.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Poeder voor oplossing voor injectie.  
1 injectieflacon.

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Voor intraveneus gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 25°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Pharming Groep N.V.  
Darwinweg 24  
NL-2333 CR LEIDEN  
Nederland

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/10/641/001

**13. BATCHNUMMER**

Lot:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**ETIKET INJECTIEFLACON**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Ruconest 2100 E  
Poeder voor oplossing voor injectie  
Conestat alfa  
Voor intraveneus gebruik.

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

2100 E conestat alfa.  
Na reconstitutie met 14 ml water voor injecties bevat de oplossing 150 E conestat alfa per ml.

**6. OVERIGE**

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

### **Ruconest 2100 E Poeder voor oplossing voor injectie**

Conestat alfa

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Ruconest en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Ruconest en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Ruconest bevat conestat alfa als de werkzame stof. Conestat alfa is een recombinante (niet afgeleid uit bloed verkregen) vorm van de humane C1-remmer (rhC1INH).

Ruconest wordt gebruikt bij volwassenen en jongeren met een zeldzame erfelijke bloedziekte, erfelijk angio-oedeem (HAE) genaamd. Bij deze patiënten is sprake van een tekort aan het eiwit C1-remmer in hun bloed. Dit kan leiden tot herhaalde aanvallen van zwelling, buikpijn, ademhalingproblemen en andere verschijnselen.

Ruconest wordt toegediend om het tekort aan C1-remmer aan te vullen en leidt tot een afname van de verschijnselen van een acute HAE-aanval.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor konijnen of denkt dit te zijn.
- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

##### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Als zich bij u allergische reacties voordoen, bijv. galbulten (netelroos), huiduitslag, jeuk, duizeligheid, piepende ademhaling ('wheezing'), ademhalingproblemen of uw tong zwelt op na toediening van Ruconest, moet u medische spoedhulp inroepen zodat de verschijnselen van uw allergische reactie zo snel mogelijk kunnen worden behandeld.

##### **Kinderen en jongeren**

Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen jonger dan 12 jaar.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Ruconest nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

Indien u weefselplasminogeenactivator krijgt als acute behandeling voor bloedstolsels, mag u niet tegelijkertijd met Ruconest worden behandeld.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Ruconest wordt niet aanbevolen tijdens zwangerschap of het geven van borstvoeding.

Wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Bestuur geen auto of ander voertuig en gebruik geen machines als u na toediening van Ruconest duizelig bent of hoofdpijn heeft.

### **Ruconest bevat natrium**

Hiermee dient rekening gehouden te worden bij patiënten die een natriumbepert dieet volgen.

## **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

Ruconest wordt voorgeschreven door een arts die is gespecialiseerd in de diagnose en behandeling van erfelijk angio-oedeem.

Ruconest wordt door uw arts of door een verpleegkundige rechtstreeks in een ader aan u toegediend via een ongeveer 5 minuten durende injectie. Uw dosis, tot 2 injectieflacons, wordt bepaald aan de hand van uw gewicht.

Doorgaans is een enkelvoudige dosis voldoende, maar er kan een tweede dosis nodig zijn. Er mogen niet meer dan twee doses binnen 24 uur worden toegediend.

De gebruiksinstructies staan duidelijk beschreven in de informatiebrochure voor de arts en zijn bijgevoegd.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Als uw verschijnselen verergeren en/of u krijgt last van huiduitslag, een tintelend gevoel, ademhalingproblemen of uw gezicht of tong zwelt op, moet u **onmiddellijk** medische hulp inroepen.

**Deze verschijnselen kunnen erop wijzen dat u een allergie voor Ruconest heeft ontwikkeld.**

Tijdens de behandeling met Ruconest kunnen zich bepaalde bijwerkingen voordoen:

Vaak (komt voor bij 1 op de 10 gebruikers):

- Hoofdpijn

Soms (komt voor bij 1 op de 100 gebruikers):

- tintelingen, prikkend gevoel of gevoelloosheid in huid of ledemaat (paresthesie), duizeligheid, keelirritatie, buikpijn, diarree, misselijkheid, galbulten (netelroos) en zwelling van de huid.

### Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en op het etiket van de injectieflacon na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 25°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor Ruconest kan worden toegediend, moet het door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg worden opgelost in water voor injecties.

Na reconstitutie moet het middel onmiddellijk worden gebruikt.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat er deeltjes in de oplossing zitten of als de oplossing verkleurd is.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

De werkzame stof in dit middel is conestat alfa. Elke flacon bevat 2100 eenheden (E) conestat alfa, wat na reconstitutie overeenkomt met 2100 eenheden per 14 ml, of een concentratie van 150 eenheden/ml. De andere stoffen in dit middel zijn sacharose, natriumcitraat (E331) en citroenzuur.

### **Hoe ziet Ruconest eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Ruconest wordt geleverd als een enkele glazen injectieflacon met een wit tot gebroken wit poeder voor oplossing voor injectie. Na het oplossen van het poeder in water voor injecties is de oplossing helder en kleurloos.

Ruconest wordt geleverd in een kartonnen doos met één injectieflacon.

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant**

Houder van de vergunning:

Pharming Groep N.V.

Darwinweg 24

NL-2333 CR LEIDEN

Nederland

Fabrikant:

Pharming Technologies B.V.

Darwinweg 24

NL-2333 CR LEIDEN

Nederland

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

⌘-----  
-----

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

## **DOSERING EN WIJZE VAN TOEDIENING**

*Lichaamsgewicht tot 84 kg*

- Een intraveneuze injectie van 50 E/kg lichaamsgewicht

*Lichaamsgewicht van 84 kg of meer*

- Een intraveneuze injectie van 4200 E (twee injectieflacons).

In de meeste gevallen is een enkelvoudige dosis Ruconest voldoende voor de behandeling van een acute aanval van angio-oedeem.

In geval van een ontoereikende klinische respons kan een extra dosis (50 E/kg lichaamsgewicht tot maximaal 4200 E) worden toegediend.

Er mogen niet meer dan twee doses binnen 24 uur worden toegediend.

### Dosisberekening

Bepaal het lichaamsgewicht van de patiënt.

*Lichaamsgewicht tot 84 kg*

- Bereken het volume dat moet worden toegediend aan patiënten tot 84 kg aan de hand van onderstaande formule:

$$\text{Toe te dienen volume (ml)} = \frac{\text{lichaamsgewicht (kg)} \times 50 \text{ (E/kg)}}{150 \text{ (E/ml)}} = \frac{\text{lichaamsgewicht (kg)}}{3}$$

*Lichaamsgewicht van 84 kg of meer*

- Het volume dat aan patiënten van 84 kg of meer moet worden toegediend, bedraagt 28 ml, wat overeenkomt met 4200 E (2 injectieflacons).

Reconstitueer *elke injectieflacon* met 14 ml water voor injecties (zie de rubriek betreffende reconstitutie hieronder).

De gereconstitueerde oplossing in elke injectieflacon bevat 2100 E conestat alfa, wat overeenkomt met 150 E/ml.

Het vereiste volume van de gereconstitueerde oplossing moet worden toegediend als een langzame intraveneuze injectie van ongeveer 5 minuten.

## **SPECIALE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN EN ANDERE INSTRUCTIES**

Elke injectieflacon Ruconest is bedoeld voor eenmalig gebruik.  
Voor reconstitutie, samenvoegen en mengen van de oplossingen moet een aseptische techniek worden toegepast.

### **Reconstitutie**

Elke injectieflacon Ruconest (2100 E) moet worden gereconstitueerd met 14 ml water voor injecties. Het water voor injecties moet langzaam worden toegevoegd om te voorkomen dat het met kracht op het poeder terechtkomt en de oplossing moet voorzichtig worden gemengd om schuimvorming tegen te gaan. De gereconstitueerde oplossing in elke injectieflacon bevat 2100 E conestat alfa, wat overeenkomt met 150 E/ml, en is een heldere, kleurloze oplossing.

De gereconstitueerde oplossing in elke injectieflacon moet visueel worden gecontroleerd op vaste deeltjes en verkleuring. Een oplossing die deeltjes bevat of verkleurd is, mag niet worden gebruikt. Het geneesmiddel moet onmiddellijk worden gebruikt.

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.