

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ruconest 2100 Unità polvere per soluzione iniettabile.

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flaconcino contiene 2100 unità di conestat alfa, corrispondenti a 2100 unità per 14 ml dopo ricostituzione, o ad una concentrazione di 150 unità/ml.

Conestat alfa è un analogo ricombinante dell'inibitore dell'esterasi C1 umana (rhC1-INH), prodotto mediante tecnologia DNA ricombinante nel latte di conigli transgenici.

1 Unità di attività di conestat alfa è definita come l'equivalente dell'attività inibitoria dell'esterasi C1 presente in 1 ml di plasma normale aggregato.

### Eccipiente con effetti noti:

Ogni flaconcino contiene approssimativamente 19,5 mg di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione iniettabile.

Polvere da bianca a biancastra.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Ruconest è indicato nel trattamento degli attacchi acuti di angioedema in adulti, adolescenti e bambini (di età pari o superiore a 2 anni) con angioedema ereditario (HAE) secondario a deficienza dell'inibitore dell'esterasi C1.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Ruconest deve essere iniziato sotto la guida e supervisione di un medico esperto nella diagnosi e trattamento dell'angioedema ereditario.

#### Posologia in adulti, adolescenti e bambini di età pari o superiore a 2 anni

*Pazienti di peso corporeo fino a 84 kg*

- Una iniezione endovenosa di 50 U/kg di peso corporeo.

*Pazienti di peso corporeo pari a 84 kg o oltre*

- Una iniezione endovenosa di 4200 U (2 flaconcini).

Nella maggioranza dei casi, una singola dose di Ruconest è sufficiente per trattare un attacco acuto di angioedema.

In caso di insufficiente risposta clinica, può essere somministrata una dose aggiuntiva (50 U/kg di peso corporeo fino a 4200 U) a discrezione del medico (vedere paragrafo 5.1).

- Negli adulti e adolescenti può essere somministrata una dose aggiuntiva se il paziente non ha risposto correttamente dopo 120 minuti.
- Nei bambini può essere somministrata una dose aggiuntiva se il paziente non ha risposto

correttamente dopo 60 minuti.

Nelle 24 ore non devono essere somministrate più di due dosi.

#### Calcolo della dose

Determinare il peso corporeo del paziente.

#### *Peso corporeo fino a 84 kg*

- Per pazienti fino a 84 kg di peso, calcolare il volume richiesto da somministrare in base alla seguente formula:

$$\text{Volume da somministrare (ml)} = \frac{\text{peso corporeo (kg)} \times 50 \text{ (U/kg)}}{150 \text{ (U/ml)}} = \frac{\text{peso corporeo (kg)}}{3}$$

#### *Peso corporeo pari a 84 kg o oltre*

- Per pazienti di 84 kg di peso e oltre, il volume richiesto da somministrare è di 28 ml, corrispondente a 4200 U (2 flaconcini).

#### Popolazione pediatrica

Ruconest può essere usato su pazienti pediatrici (di età pari o superiore a 2 anni) con la stessa dose prevista per pazienti adulti (50 U/kg di peso corporeo).

La sicurezza e l'efficacia di Ruconest nei bambini di età inferiore a 2 anni non sono state stabilite. Non sono disponibili dati clinici in merito.

#### Anziani (età ≥65 anni)

I dati sui pazienti di età superiore ai 65 anni sono limitati.

Non esistono dei principi di base che facciano ritenere che i pazienti di età superiore ai 65 anni possano rispondere in modo diverso a Ruconest.

#### Compromissione renale

Non è necessaria una correzione della dose in pazienti con compromissione renale poiché constatata alfa non subisce clearance renale.

#### Compromissione epatica

Non vi sono esperienze cliniche con Ruconest in pazienti con compromissione epatica. La compromissione epatica può prolungare l'emivita plasmatica di contest alfa, ma si ritiene che ciò non sia clinicamente rilevante. Non possono essere fatte raccomandazioni sull'aggiustamento della dose.

#### Modo di somministrazione

Per uso endovenoso.

Ruconest deve essere somministrato da operatori sanitari.

Per le istruzioni sulla ricostituzione di Ruconest prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

Il volume richiesto di soluzione ricostituita deve essere somministrato mediante iniezione endovenosa lenta, nell'arco di circa 5 minuti.

### **4.3 Controindicazioni**

- Allergia nota o sospetta al coniglio (vedere paragrafo 4.4)
- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Conestat alfa è un derivato del latte di conigli transgenici e contiene tracce di proteine del coniglio. Prima dell'inizio del trattamento con Ruconest, è necessario chiedere ai pazienti se siano mai entrati in contatto con i conigli e se abbiano manifestato segni o sintomi che possano suggerire una reazione allergica.

Non si possono escludere reazioni di ipersensibilità e queste reazioni si potrebbero presentare con sintomi simili a quelli degli attacchi di angioedema. Tutti i pazienti devono essere attentamente monitorati e osservati con cura per eventuali sintomi di ipersensibilità durante e dopo il periodo di somministrazione. I pazienti devono essere informati su eventuali segni di reazioni di ipersensibilità, quali orticaria, orticaria generalizzata, affanno, sibili, ipotensione e anafilassi. Se questi sintomi si manifestano durante la somministrazione, è necessario informare il medico. In caso di reazioni o shock anafilattico, si deve procedere al trattamento medico di emergenza.

Anche se si ritiene improbabile una reazione crociata fra il latte vaccino e il latte di coniglio, la possibilità di tale reazione in un paziente con provata allergia clinica al latte vaccino non può essere esclusa ed il paziente deve essere tenuto in osservazione per eventuali segni e sintomi di ipersensibilità in seguito alla somministrazione di Ruconest.

#### Eventi tromboembolici

Sono stati segnalati eventi tromboembolici (TE) arteriosi e venosi gravi alla dose raccomandata di medicinali inibitori dell'esterasi C1 derivati dal plasma in pazienti con fattori di rischio noti (ad es. cateteri a permanenza, anamnesi pregressa di trombosi, aterosclerosi preesistente, utilizzo di contraccettivi orali o di determinati androgeni, obesità patologica, immobilità). I pazienti con fattori di rischio noti devono essere attentamente monitorati.

#### Sodio

Ogni flaconcino di Ruconest contiene 19,5 mg di sodio. Da tenere in considerazione in persone che seguono una dieta a basso contenuto di sodio.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

La letteratura scientifica indica un'interazione tra l'attivatore del plasminogeno di tipo tissutale (tPA) e i medicinali contenenti C1-INH. Ruconest non deve essere somministrato contemporaneamente con tPA.

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Gravidanza e allattamento

Non c'è esperienza con l'uso di Ruconest in donne in gravidanza e durante l'allattamento.

In uno studio sugli animali è stata osservata tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Ruconest non è indicato per l'uso durante la gravidanza o l'allattamento con latte materno, eccetto nel caso in cui il medico giudichi i benefici nettamente superiori ai possibili rischi.

#### Fertilità

Non ci sono dati sugli effetti di Ruconest sulla fertilità maschile e femminile.

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Sulla base del profilo farmacologico conosciuto e del profilo di eventi avversi di Ruconest, non sono attesi effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia sono stati riportati mal di testa, vertigini e capogiri in seguito all'uso di Ruconest, ma ciò potrebbe verificarsi anche come risultato di un attacco di HAE. I pazienti devono essere avvertiti di non guidare, né usare macchinari se soffrono di mal di testa, vertigini o capogiri.

## 4.8 Effetti indesiderati

### Riassunto del profilo di sicurezza

Durante gli studi clinici con Ruconest è stato osservato un caso di ipersensibilità. Nausea è la più comune reazione avversa osservata durante la somministrazione di Ruconest.

### Tabella delle reazioni avverse

Nella seguente tabella vengono elencate le reazioni avverse segnalate con Ruconest nel trattamento degli attacchi acuti di HAE riportate negli studi clinici e derivanti dalla sorveglianza post-marketing. Negli studi clinici, l'incidenza delle reazioni avverse era simile per tutti i gruppi di dose e non è aumentata in seguito a somministrazioni ripetute.

La frequenza delle reazioni avverse elencate di seguito è definita utilizzando la seguente convenzione:

Molto comune ( $\geq 1/10$ ),

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

Non comune ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ),

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

Molto raro ( $< 1/10.000$ ),

Non nota: (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa	Frequenza
Patologie del sistema nervoso	Mal di testa	Non comune
	Vertigini	Non comune
	Ipoestesia	Non comune
	Capogiri	Non comune
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Gonfiore dell'orecchio	Non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Irritazione alla gola	Non comune
Patologie gastrointestinali	Nausea	Comune
	Diarrea	Non comune
	Dolore addominale	Non comune
	Parestesia orale	Non comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Orticaria	Non comune
Disturbi del sistema immunitario	Anafilassi*	Non comune
	Reazioni di ipersensibilità*	Non nota

\*Nel paragrafo 4.4 sono riportate ulteriori informazioni

### Popolazione pediatrica

Durante il programma di sviluppo clinico, 37 bambini e adolescenti (da 5 a 17 anni di età) con HAE sono stati trattati in seguito a 124 attacchi acuti di angioedema. Frequenza, tipo e severità delle reazioni avverse in bambini e adolescenti erano simili a quelle osservate negli adulti.

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il

sistema nazionale di segnalazione riportato nell' [Allegato V](#).

#### 4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili informazioni cliniche sul sovradosaggio.

### 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

#### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri agenti ematologici, farmaci usati nell'angioedema ereditario, codice ATC: B06AC04.

La proteina plasmatica C1-INH è il principale regolatore dell'attivazione del sistema di contatto e del sistema del complemento *in vivo*. I pazienti HAE hanno una deficienza eterozigote della proteina plasmatica C1-INH. Di conseguenza possono soffrire di un'attivazione non controllata del sistema di contatto e del sistema del complemento con formazione di mediatori infiammatori, che clinicamente può manifestarsi sotto forma di attacchi acuti di angioedema.

Conestat alfa, inibitore ricombinante dell'esterasi umana del componente 1 (C1) del complemento (rhC1-INH), è un analogo del C1-INH umano ed è ottenuto dal latte di conigli che esprimono il gene che codifica il C1-INH umano. La sequenza degli amminoacidi di conestat alfa è identica a quella di C1-INH endogeno.

C1-INH esercita un effetto inibitorio su numerose proteasi (proteasi bersaglio) dei sistemi di contatto e del complemento. L'effetto di conestat alfa sulle seguenti proteasi bersaglio è stato valutato *in vitro*: C1s attivato, callicreina, fattore XIIa e fattore XIa. La cinetica di inibizione si è rivelata comparabile a quella osservata per il C1-INH umano di derivazione plasmatica.

Il componente C4 del complemento (proteina) è un substrato per C1s attivato. I pazienti con HAE hanno bassi livelli di C4 in circolo. Come per il C1-INH derivato dal plasma, gli effetti farmacodinamici di conestat alfa sul C4 mostrano un ripristino dose-dipendente dell'omeostasi del complemento nei pazienti HAE ad un livello di attività di C1-INH plasmatico superiore a 0,7 U/ml, che rappresenta il limite inferiore del range di normalità. Nei pazienti HAE, Ruconest ad una dose di 50 U/Kg aumenta il livello di attività di C1-INH plasmatico ad oltre 0,7 U/ml per circa 2 ore (vedere paragrafo 5.2).

L'efficacia e la sicurezza di Ruconest come trattamento degli attacchi acuti di angioedema in pazienti con HAE adulti e adolescenti sono state valutate in due studi randomizzati in doppio cieco controllati verso placebo, e in quattro studi clinici in aperto. Le dosi valutate negli studi clinici andavano da un singolo flaconcino di 2100 U (corrispondenti a 18-40 U/kg), fino a 50 e 100 U/kg. L'efficacia di Ruconest come trattamento degli attacchi acuti di angioedema è stata dimostrata da un tempo significativamente più breve per raggiungere l'inizio del sollievo dai sintomi, dal tempo per la riduzione dei sintomi al minimo e da pochi fallimenti terapeutici. La seguente tabella mostra i risultati (endpoint primario e secondario) dei due studi controllati randomizzati:

Studio	Trattamento	Tempo (minuti) fino all'inizio del sollievo mediana (95% CI)	Tempo (minuti) fino ai sintomi minimi mediana (95% CI)
C1 1205 RCT	100 U/kg n=13	68 (62, 132) p = 0,001	245 (125, 270) p = 0,04
	50 U/kg n=12	122 (72, 136) p < 0,001	247 (243, 484)
	Soluzione salina n=13	258 (240, 495)	1101 (970, 1494)

C1 1304 RCT	100 U/kg n =16	62 (40, 75) p = 0,003	480 (243, 723) p = 0,005
	Soluzione salina n =16	508 (70, 720)	1440 (720, 2885)

I risultati degli studi in aperto erano conformi ai risultati di cui sopra e supportano l'utilizzo ripetuto di Ruconest nel trattamento di attacchi successivi di angioedema.

Negli studi randomizzati controllati, 39/41 (95%) pazienti trattati con Ruconest hanno raggiunto in 4 ore l'inizio del sollievo dai sintomi. In uno studio in aperto, 146/151 (97%) degli attacchi trattati con una singola dose di 50 U/kg hanno raggiunto l'inizio del sollievo dai sintomi entro 4 ore. Un'ulteriore dose di 50 U/kg è stata somministrata per 17/168 (10%) attacchi.

#### Popolazione pediatrica

##### *Bambini*

In uno studio in aperto con venti bambini con HAE (da 5 a 14 anni di età), 64/67 (96%) degli attacchi trattati con una singola dose di 50 U/kg hanno raggiunto l'inizio del sollievo dai sintomi entro 4 ore. Un'ulteriore dose di 50 U/kg è stata somministrata per 3/73 (4%) attacchi.

##### *Adolescenti*

Dieci pazienti HAE adolescenti (da 13 a 17 anni di età) sono stati trattati con 50 U/kg per 27 attacchi acuti di angioedema e 7 (da 16 a 17 anni di età) con 2100 U per 24 attacchi acuti di angioedema.

I risultati relativi all'efficacia e alla sicurezza in bambini e adolescenti sono stati in linea con quelli osservati negli adulti.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

#### Distribuzione

Non sono stati effettuati studi formali sulla distribuzione. Il volume di distribuzione di conestat alfa era circa di 3 L, comparabile con il volume plasmatico.

#### Biotrasformazione ed eliminazione

Sulla base di studi animali, conestat alfa viene eliminato dalla circolazione a livello epatico mediante l'endocitosi mediata da recettori seguita da idrolisi/degradazione completa.

Dopo la somministrazione di Ruconest (50 U/kg) in pazienti HAE asintomatici è stata osservata una  $C_{max}$  di 1,36 U/ml. L'emivita di eliminazione di conestat alfa era all'incirca di 2 ore.

#### Escrezione

Non vi è escrezione perché conestat alfa viene eliminato dalla circolazione mediante endocitosi mediata da recettori, seguita da idrolisi/degradazione completa a livello epatico.

#### Popolazione pediatrica

##### *Bambini*

Dopo l'assunzione di una dose di conestat alfa di 50 U/kg, un totale di 18/20 bambini ha presentato concentrazioni di C1-INH funzionale superiori di oltre il 70% del valore normale (il limite inferiore del range di normalità) al tempo di 5 minuti e/o 2-4 ore dopo l'assunzione della dose. La media aritmetica funzionale C1-INH  $C_{max}$  per il primo attacco corrispondeva al 123% del valore normale (da 62% a 168% di range) e l' $AUC_{0-3}$  corrispondeva al 171% del valore normale (da 95% a 244% di range).

Un modello farmacocinetico di popolazione mostra che una dose di 50 U/kg raggiungerà concentrazioni di C1-INH funzionale superiori di oltre il 70% del valore normale nel 96,0% dei bambini di età compresa tra 2 e  $\leq 13$  anni e nel 90,5% dei bambini di età compresa tra 2 e  $< 5$  anni.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano alcuna preoccupazione di sicurezza per l'impiego di conestat alfa nell'uomo sulla base di studi di *safety pharmacology*, di tossicità a dose singola, di tossicità sub-cronica a due settimane e di tolleranza locale in varie specie animali, inclusi ratti, cani, conigli e scimmie cynomolgus. Non è atteso un potenziale genotossico e carcinogenico.

Studi embriofetali nel ratto e nel coniglio. Dosi singole giornaliere del placebo o 625 U/kg/somministrazione di conestat alfa sono state somministrate per via endovenosa a ratti e conigli in accoppiamento. Nello studio sui ratti non vi sono state malformazioni fetali nel gruppo conestat alfa, né in quello di controllo. Nello studio di embriotossicità sul coniglio è stato osservato un aumento dell'incidenza di alterazioni dei vasi cardiaci (1,12% nel gruppo di trattamento rispetto allo 0,03% nei controlli storici) negli animali in cui era stato somministrato conestat alfa.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Saccarosio  
Sodio citrato (E331)  
Acido citrico

### 6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

### 6.3 Periodo di validità

4 anni.

#### Soluzione ricostituita

La stabilità chimica e fisica nell'uso è stata dimostrata per 48 ore fra 5 e 25°C. Dal punto di vista microbiologico, il farmaco deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene utilizzato immediatamente, i tempi di conservazione durante l'uso e le condizioni prima dell'impiego sono di responsabilità dell'utente e normalmente non devono essere superiori alle 24 ore a 2 - 8°C, eccetto nel caso in cui la ricostituzione sia avvenuta in condizioni asettiche validate e controllate.

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.  
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione vedere paragrafo 6.3.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

2100 unità di conestat alfa in polvere in un flaconcino da 25 ml (vetro di tipo 1) con tappo (gomma clorobutile siliconata) ed un sigillo a strappo (alluminio e plastica colorata).  
Confezione da 1 (flaconcino).

### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Ogni flaconcino di Ruconest è esclusivamente monouso.  
Per la ricostituzione, combinazione e miscelazione delle soluzioni deve essere adottata una tecnica asettica.

### Ricostituzione

Ogni flaconcino di Ruconest (2100 U) deve essere ricostituito in 14 ml di acqua per preparazioni iniettabili. L'acqua per preparazioni iniettabili deve essere aggiunta lentamente per evitare un forte impatto sulla polvere, quindi miscelata delicatamente per minimizzare la formazione di schiuma. La soluzione ricostituita contiene 150 U/ml di conestat alfa e appare come una soluzione limpida incolore.

La soluzione ricostituita in ciascun flaconcino deve essere ispezionata visivamente per escludere l'eventuale presenza di particolato e cambiamento di colore. Una soluzione che presenta particolato o cambiamento di colore non deve essere usata. Il medicinale deve essere usato immediatamente (vedere paragrafo 6.3).

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Pharming Group N.V.  
Darwinweg 24  
2333 CR Leiden  
Paesi Bassi

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/10/641/001

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 28 ottobre 2010  
Data del rinnovo più recente: 18 settembre 2015

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <https://www.ema.europa.eu/>.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ruconest 2100 Unità polvere e solvente per soluzione iniettabile.

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### Flaconcino di polvere

Un flaconcino contiene 2100 unità di conestat alfa, corrispondenti a 2100 unità per 14 ml dopo ricostituzione, o ad una concentrazione di 150 unità/ml.

Conestat alfa è un analogo ricombinante dell'inibitore dell'esterasi C1 umana (rhC1-INH), prodotto mediante tecnologia DNA ricombinante nel latte di conigli transgenici.

1 Unità di attività di conestat alfa è definita come l'equivalente dell'attività inibitoria dell'esterasi C1 presente in 1 ml di plasma normale aggregato.

### Eccipiente con effetti noti:

Ogni flaconcino di polvere contiene approssimativamente 19,5 mg di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

Polvere da bianca a biancastra.

Il solvente è un liquido limpido e incolore.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Ruconest è indicato nel trattamento degli attacchi acuti di angioedema in adulti, adolescenti e bambini (di età pari o superiore a 2 anni) con angioedema ereditario (HAE) secondario a deficienza dell'inibitore dell'esterasi C1.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Ruconest deve essere iniziato sotto la guida e supervisione di un medico esperto nella diagnosi e trattamento dell'angioedema ereditario.

#### Posologia in adulti, adolescenti e bambini di età pari o superiore a 2 anni

*Pazienti di peso corporeo fino a 84 kg*

- Una iniezione endovenosa di 50 U/kg di peso corporeo.

*Pazienti di peso corporeo pari a 84 kg o oltre*

- Una iniezione endovenosa di 4200 U (2 flaconcini).

Nella maggioranza dei casi una singola dose di Ruconest è sufficiente per trattare un attacco acuto di angioedema.

In caso di insufficiente risposta clinica, può essere somministrata una dose aggiuntiva (50 U/kg di peso corporeo fino a 4200 U) (vedere paragrafo 5.1).

- Negli adulti e adolescenti può essere somministrata una dose aggiuntiva se il paziente non ha risposto correttamente dopo 120 minuti.

- Nei bambini può essere somministrata una dose aggiuntiva se il paziente non ha risposto correttamente dopo 60 minuti.

Nelle 24 ore non devono essere somministrate più di due dosi.

#### Calcolo della dose

Determinare il peso corporeo del paziente.

#### *Peso corporeo fino a 84 kg*

- Per pazienti fino a 84 kg di peso, calcolare il volume richiesto da somministrare in base alla seguente formula:

$$\text{Volume da somministrare (ml)} = \frac{\text{peso corporeo (kg)} \times 50 \text{ (U/kg)}}{150 \text{ (U/ml)}} = \frac{\text{peso corporeo (kg)}}{3}$$

#### *Peso corporeo pari a 84 kg o oltre*

- Per pazienti di 84 kg di peso e oltre, il volume richiesto da somministrare è di 28 ml, corrispondente a 4200 U (2 flaconcini).

#### Popolazione pediatrica

Ruconest può essere usato su pazienti pediatrici (di età pari o superiore a 2 anni) con la stessa dose prevista per pazienti adulti (50 U/kg di peso corporeo). La sicurezza e l'efficacia di Ruconest nei bambini di età inferiore a 2 anni non sono state stabilite. Non sono disponibili dati clinici in merito.

#### Anziani (età ≥65 anni)

I dati sui pazienti di età superiore ai 65 anni sono limitati.

Non esistono dei principi di base che facciano ritenere che i pazienti di età superiore ai 65 anni possano rispondere in modo diverso a Ruconest.

#### Compromissione renale

Non è necessaria una correzione della dose in pazienti con compromissione renale poiché constatata alfa non subisce clearance renale.

#### Compromissione epatica

Non vi sono esperienze cliniche con Ruconest in pazienti con compromissione epatica. La compromissione epatica può prolungare l'emivita plasmatica di contest alfa, ma si ritiene che ciò non sia clinicamente rilevante. Non possono essere fatte raccomandazioni sull'aggiustamento della dose.

#### Modo di somministrazione

Per uso endovenoso.

Ruconest deve essere somministrato dagli operatori sanitari fino a quando il paziente (o la persona che abitualmente lo assiste) non è in grado di eseguire la somministrazione dopo una formazione appropriata e in accordo con gli operatori sanitari.

Per le istruzioni sulla ricostituzione di Ruconest prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

Il volume richiesto di soluzione ricostituita deve essere somministrato mediante iniezione endovenosa lenta, nell'arco di circa 5 minuti.

### **4.3 Controindicazioni**

- Allergia nota o sospetta al coniglio (vedere paragrafo 4.4)
- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del

medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Conestat alfa è un derivato del latte di conigli transgenici e contiene tracce di proteine del coniglio. Prima dell'inizio del trattamento con Ruconest, è necessario chiedere ai pazienti se siano mai entrati in contatto con i conigli e se abbiano manifestato segni o sintomi che possano suggerire una reazione allergica.

Non si possono escludere reazioni di ipersensibilità e queste reazioni si potrebbero presentare con sintomi simili a quelli degli attacchi di angioedema. Tutti i pazienti devono essere attentamente monitorati e osservati con cura per eventuali sintomi di ipersensibilità durante e dopo il periodo di somministrazione. I pazienti devono essere informati su eventuali segni di reazioni di ipersensibilità, quali orticaria, orticaria generalizzata, affanno, sibili, ipotensione e anafilassi. Se questi sintomi si manifestano durante la somministrazione, è necessario informare il medico. In caso di reazioni o shock anafilattico, si deve procedere al trattamento medico di emergenza.

Anche se si ritiene improbabile una reazione crociata fra il latte vaccino e il latte di coniglio, la possibilità di tale reazione in un paziente con provata allergia clinica al latte vaccino non può essere esclusa ed il paziente deve essere tenuto in osservazione per eventuali segni e sintomi di ipersensibilità in seguito alla somministrazione di Ruconest.

#### Eventi tromboembolici

Sono stati segnalati eventi tromboembolici (TE) arteriosi e venosi gravi alla dose raccomandata di medicinali inibitori dell'esterasi C1 derivati dal plasma in pazienti con fattori di rischio noti (ad es. cateteri a permanenza, anamnesi pregressa di trombosi, aterosclerosi preesistente, utilizzo di contraccettivi orali o di determinati androgeni, obesità patologica, immobilità). I pazienti con fattori di rischio noti devono essere attentamente monitorati.

#### Sodio

Ogni flaconcino di Ruconest contiene 19,5 mg di sodio. Da tenere in considerazione in persone che seguono una dieta a basso contenuto di sodio.

#### Trattamento domiciliare e auto-somministrazione

I dati disponibili sull'uso del medicinale in trattamento domiciliare o auto-somministrazione sono limitati. I potenziali rischi associati al trattamento domiciliare sono relativi all'atto della somministrazione e alla gestione delle reazioni avverse, in particolare dell'ipersensibilità. La decisione sul regime di trattamento domiciliare deve essere presa per ciascun paziente dal medico curante, che deve assicurare di fornire una formazione appropriata e rivalutare tale uso periodicamente.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

La letteratura scientifica indica un'interazione tra l'attivatore del plasminogeno di tipo tissutale (tPA) e i medicinali contenenti C1-INH. Ruconest non deve essere somministrato contemporaneamente con tPA.

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Gravidanza e allattamento

Non c'è esperienza con l'uso di Ruconest in donne in gravidanza e durante l'allattamento. In uno studio sugli animali è stata osservata tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Ruconest non è indicato per l'uso durante la gravidanza o l'allattamento con latte materno, eccetto nel caso in cui il medico giudichi i benefici nettamente superiori ai possibili rischi.

#### Fertilità

Non ci sono dati sugli effetti di Ruconest sulla fertilità maschile e femminile.

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Sulla base del profilo farmacologico conosciuto e del profilo di eventi avversi di Ruconest, non sono attesi effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia sono stati riportati mal di testa, vertigini e capogiri in seguito all'uso di Ruconest, ma ciò potrebbe verificarsi anche come risultato di un attacco di HAE. I pazienti devono essere avvertiti di non guidare, né usare macchinari se soffrono di mal di testa, vertigini o capogiri.

#### 4.8 Effetti indesiderati

##### Riassunto del profilo di sicurezza

Durante gli studi clinici con Ruconest è stato osservato un caso di ipersensibilità. Nausea è la più comune reazione avversa osservata durante la somministrazione di Ruconest.

##### Tabella delle reazioni avverse

Nella seguente tabella vengono elencate le reazioni avverse segnalate con Ruconest nel trattamento degli attacchi acuti di HAE riportate negli studi clinici e derivanti dalla sorveglianza post-marketing. Negli studi clinici, l'incidenza delle reazioni avverse era simile per tutti i gruppi di dose e non è aumentata in seguito a somministrazioni ripetute.

La frequenza delle reazioni avverse elencate di seguito è definita utilizzando la seguente convenzione:

Molto comune ( $\geq 1/10$ ),

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

Non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ),

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

Molto raro ( $< 1/10.000$ ),

Non nota: (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa	Frequenza
Patologie del sistema nervoso	Mal di testa	Non comune
	Vertigini	Non comune
	Ipoestesia	Non comune
	Capogiri	Non comune
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Gonfiore dell'orecchio	Non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Irritazione alla gola	Non comune
Patologie gastrointestinali	Nausea	Comune
	Diarrea	Non comune
	Dolore addominale	Non comune
	Parestesia orale	Non comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Orticaria	Non comune
Disturbi del sistema immunitario	Anafilassi*	Non comune
	Reazioni di ipersensibilità*	Non nota

\*Nel paragrafo 4.4 sono riportate ulteriori informazioni

### Popolazione pediatrica

Durante il programma di sviluppo clinico, 37 bambini e adolescenti (da 5 a 17 anni di età) con HAE sono stati trattati in seguito a 124 attacchi acuti di angioedema. Frequenza, tipo e severità delle reazioni avverse in bambini e adolescenti erano simili a quelle osservate negli adulti.

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

## **4.9 Sovradosaggio**

Non sono disponibili informazioni cliniche sul sovradosaggio.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: altri agenti ematologici, farmaci usati nell'angioedema ereditario, codice ATC: B06AC04.

La proteina plasmatica C1-INH è il principale regolatore dell'attivazione del sistema di contatto e del sistema del complemento *in vivo*. I pazienti HAE hanno una deficienza eterozigote della proteina plasmatica C1-INH. Di conseguenza possono soffrire di un'attivazione non controllata del sistema di contatto e del sistema del complemento con formazione di mediatori infiammatori, che clinicamente può manifestarsi sotto forma di attacchi acuti di angioedema.

Conestat alfa, inibitore ricombinante dell'esterasi umana del componente 1 (C1) del complemento (rhC1-INH), è un analogo del C1-INH umano ed è ottenuto dal latte di conigli che esprimono il gene che codifica il C1-INH umano. La sequenza degli amminoacidi di conestat alfa è identica a quella di C1-INH endogeno.

C1-INH esercita un effetto inibitorio su numerose proteasi (proteasi bersaglio) dei sistemi di contatto e del complemento. L'effetto di conestat alfa sulle seguenti proteasi bersaglio è stato valutato *in vitro*: C1s attivato, callicreina, fattore XIIa e fattore XIa. La cinetica di inibizione si è rivelata comparabile a quella osservata per il C1-INH umano di derivazione plasmatica.

Il componente C4 del complemento (proteina) è un substrato per C1s attivato. I pazienti con HAE hanno bassi livelli di C4 in circolo. Come per il C1-INH derivato dal plasma, gli effetti farmacodinamici di conestat alfa sul C4 mostrano un ripristino dose-dipendente dell'omeostasi del complemento nei pazienti HAE ad un livello di attività di C1-INH plasmatico superiore a 0,7 U/ml, che rappresenta il limite inferiore del range di normalità. Nei pazienti HAE, Ruconest ad una dose di 50 U/Kg aumenta il livello di attività di C1-INH plasmatico ad oltre 0,7 U/ml per circa 2 ore (vedere paragrafo 5.2).

L'efficacia e la sicurezza di Ruconest come trattamento degli attacchi acuti di angioedema in pazienti con HAE adulti e adolescenti sono state valutate in due studi randomizzati in doppio cieco controllati verso placebo, e in quattro studi clinici in aperto. Le dosi valutate negli studi clinici andavano da un singolo flaconcino di 2100 U (corrispondenti a 18-40 U/kg), fino a 50 e 100 U/kg. L'efficacia di Ruconest come trattamento degli attacchi acuti di angioedema è stata dimostrata da un tempo significativamente più breve per raggiungere l'inizio del sollievo dai sintomi, dal tempo per la riduzione dei sintomi al minimo e da pochi fallimenti terapeutici. La seguente tabella mostra i risultati (endpoint primario e secondario) dei due studi controllati randomizzati:

Studio	Trattamento	Tempo (minuti) fino all'inizio del sollievo mediana (95% CI)	Tempo (minuti) fino ai sintomi minimi mediana (95% CI)
C1 1205 RCT	100 U/kg n =13	68 (62, 132) p = 0,001	245 (125, 270) p = 0,04
	50 U/kg n =12	122 (72, 136) p < 0,001	247 (243, 484)
	Soluzione salina n =13	258 (240, 495)	1101 (970, 1494)
C1 1304 RCT	100 U/kg n =16	62 (40, 75) p = 0,003	480 (243, 723) p = 0,005
	Soluzione salina n =16	508 (70, 720)	1440 (720, 2885)

I risultati degli studi in aperto erano conformi ai risultati di cui sopra e supportano l'utilizzo ripetuto di Ruconest nel trattamento di attacchi successivi di angioedema.

Negli studi randomizzati controllati, 39/41 (95%) pazienti trattati con Ruconest hanno raggiunto in 4 ore l'inizio del sollievo dai sintomi. In uno studio in aperto, 146/151 (97%) degli attacchi trattati con una singola dose di 50 U/kg hanno raggiunto l'inizio del sollievo dai sintomi entro 4 ore. Un'ulteriore dose di 50 U/kg è stata somministrata per 17/168 (10%) attacchi.

#### Popolazione pediatrica

##### *Bambini*

In uno studio in aperto con venti bambini con HAE (da 5 a 14 anni di età), 64/67 (96%) degli attacchi trattati con una singola dose di 50 U/kg hanno raggiunto l'inizio del sollievo dai sintomi entro 4 ore. Un'ulteriore dose di 50 U/kg è stata somministrata per 3/73 (4%) attacchi.

##### *Adolescenti*

Dieci pazienti HAE adolescenti (da 13 a 17 anni di età) sono stati trattati con 50 U/kg per 27 attacchi acuti di angioedema e 7 (da 16 a 17 anni di età) con 2100 U per 24 attacchi acuti di angioedema.

I risultati relativi all'efficacia e alla sicurezza in bambini e adolescenti sono stati in linea con quelli osservati negli adulti.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

#### Distribuzione

Non sono stati effettuati studi formali sulla distribuzione. Il volume di distribuzione di conestat alfa era circa di 3 L, comparabile con il volume plasmatico.

#### Biotrasformazione ed eliminazione

Sulla base di studi animali, conestat alfa viene eliminato dalla circolazione a livello epatico mediante l'endocitosi mediata da recettori seguita da idrolisi/degradazione completa.

Dopo la somministrazione di Ruconest (50 U/kg) in pazienti HAE asintomatici è stata osservata una  $C_{max}$  di 1,36 U/ml. L'emivita di eliminazione di conestat alfa era all'incirca di 2 ore.

#### Escrezione

Non vi è escrezione perché conestat alfa viene eliminato dalla circolazione mediante endocitosi mediata da recettori, seguita da idrolisi/degradazione completa a livello epatico.

#### Popolazione pediatrica

##### *Bambini*

Dopo l'assunzione di una dose di conestat alfa di 50 U/kg, un totale di 18/20 bambini ha presentato concentrazioni di C1-INH funzionale superiori di oltre il 70% del valore normale (il limite inferiore

del range di normalità) al tempo di 5 minuti e/o 2-4 ore dopo l'assunzione della dose. La media aritmetica funzionale C1-INH  $C_{max}$  per il primo attacco corrispondeva al 123% del valore normale (da 62% a 168% di range) e l' $AUC_{0-3}$  corrispondeva al 171% del valore normale (da 95% a 244% di range).

Un modello farmacocinetico di popolazione mostra che una dose di 50 U/kg raggiungerà concentrazioni di C1-INH funzionale superiori di oltre il 70% del valore normale nel 96,0% dei bambini di età compresa tra 2 e  $\leq 13$  anni e nel 90,5% dei bambini di età compresa tra 2 e <5 anni.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano alcuna preoccupazione di sicurezza per l'impiego di conestat alfa nell'uomo sulla base di studi di *safety pharmacology*, di tossicità a dose singola, di tossicità subcronica a due settimane e di tolleranza locale in varie specie animali, inclusi ratti, cani, conigli e scimmie cynomolgus. Non è atteso un potenziale genotossico e carcinogenico.

Studi embriofetali nel ratto e nel coniglio. Dosi singole giornaliere del placebo o 625 U/kg/somministrazione di conestat alfa sono state somministrate per via endovenosa a ratti e conigli in accoppiamento. Nello studio sui ratti non vi sono state malformazioni fetali nel gruppo conestat alfa, né in quello di controllo. Nello studio di embriotossicità sul coniglio è stato osservato un aumento dell'incidenza di alterazioni dei vasi cardiaci (1,12% nel gruppo di trattamento rispetto allo 0,03% nei controlli storici) negli animali in cui era stato somministrato conestat alfa.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

#### Flaconcino di polvere:

Saccarosio  
Sodio citrato (E331)  
Acido citrico

#### Flaconcino di solvente:

Acqua per preparazioni iniettabili

### 6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

### 6.3 Periodo di validità

4 anni.

#### Soluzione ricostituita

La stabilità chimica e fisica nell'uso è stata dimostrata per 48 ore fra 5 e 25°C. Dal punto di vista microbiologico, il farmaco deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene utilizzato immediatamente, i tempi di conservazione durante l'uso e le condizioni prima dell'impiego sono di responsabilità dell'utente e normalmente non devono essere superiori alle 24 ore a 2 - 8°C, eccetto nel caso in cui la ricostituzione sia avvenuta in condizioni asettiche validate e controllate.

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

#### Flaconcino di polvere:

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.  
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

#### Flaconcino di solvente:

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione vedere paragrafo 6.3.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flaconcino di polvere: 2100 unità di conestat alfa in polvere in un flaconcino (vetro di tipo 1) con tappo (gomma clorobutile siliconata) ed un sigillo a strappo (alluminio e plastica colorata).

Flaconcino di solvente: 20 ml di acqua per preparazioni iniettabili in un flaconcino (vetro di tipo 1) con tappo (gomma clorobutile siliconata) ed un sigillo a strappo (alluminio e plastica colorata).

#### Kit di somministrazione:

- 1 flaconcino di polvere
- 1 flaconcino di solvente
- 2 adattatori per flaconcino
- 1 siringa
- 1 set per infusione con tubo di 35 cm e ago 25G
- 2 tamponi imbevuti di alcol
- 1 tampone sterile in tessuto non tessuto
- 1 cerotto auto-adesivo

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

#### Preparazione e manipolazione

Ogni flaconcino di Ruconest è esclusivamente monouso.

Ruconest è da somministrare per via endovenosa dopo la ricostituzione con acqua per preparazioni iniettabili. Per la ricostituzione, combinazione e miscelazione delle soluzioni deve essere adottata una tecnica asettica.

#### Ricostituzione

1. Ogni flaconcino di Ruconest (2100 U) deve essere ricostituito in 14 ml di solvente.
2. Disinfettare il tappo in gomma dei flaconcini di polvere e di solvente e inserire un adattatore per flaconcino su ciascun flaconcino di polvere e solvente fino allo scatto in posizione sul collo del flaconcino.
3. Inserire la siringa nell'adattatore sul flaconcino di solvente e ruotare in senso orario fino al blocco. Aspirare 14 ml di solvente. Sbloccare la siringa dall'adattatore ruotandola in senso antiorario e gettare il flaconcino con l'adattatore.
4. Inserire la siringa con il solvente nell'adattatore sul flaconcino di polvere e ruotare in senso orario fino al blocco. Aggiungere il solvente lentamente per evitare un forte impatto sulla polvere, quindi miscelare delicatamente per minimizzare la formazione di schiuma. Lasciare la siringa inserita nell'adattatore. Ripetere i passaggi 3 e 4 se è necessario preparare una seconda soluzione (ciò richiede l'uso di un secondo kit).
5. La soluzione ricostituita contiene 150 U/ml di conestat alfa e appare come una soluzione limpida incolore. La soluzione ricostituita in ciascun flaconcino deve essere ispezionata visivamente per escludere l'eventuale presenza di particolato e cambiamento di colore. Una soluzione che presenta particolato o cambiamento di colore non deve essere usata. Una piccola formazione di schiuma è accettabile. Il medicinale deve essere usato immediatamente (vedere paragrafo 6.3).

#### Somministrazione

1. Aspirare in siringa il volume richiesto di soluzione preparata. Non eccedere mai 14 ml per siringa. Sbloccare la/le siringa/-ghe ruotandola in senso antiorario e gettare il/i flaconcino/i con l'adattatore.
2. Inserire il set per infusione nella siringa e ruotare in senso orario fino al blocco. Tenere la

- siringa con la punta rivolta verso l'alto e premere gentilmente lo stantuffo per riempire il set per infusione con la soluzione.
3. Disinfettare il sito dell'iniezione con un tampone imbevuto di alcol. Rimuovere il cappuccio dell'ago dal set per infusione e inserire con cautela l'ago nella vena.
  4. Assicurarci che il laccio emostatico sia stato rimosso. Iniettare lentamente la soluzione nella vena - iniettare per più di 5 minuti circa.
  5. In caso di preparazione di due siringhe: ripiegare il tubo per impedire il ritorno del liquido, rimuovere la siringa vuota dal set per infusione (ruotandola in senso antiorario) e sostituirla immediatamente con la seconda siringa. Iniettare lentamente la soluzione della seconda siringa.

#### Smaltimento

Smaltire in sicurezza il set per infusione con ago utilizzato, la soluzione non utilizzata, la siringa e il flaconcino vuoto in un contenitore adatto alla raccolta dei rifiuti sanitari poiché tali materiali possono provocare danni ad altre persone se non sono smaltiti correttamente. Non riutilizzare il materiale fornito.

#### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Pharming Group N.V.  
Darwinweg 24  
2333 CR Leiden  
Paesi Bassi

#### **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/10/641/002

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 28 ottobre 2010  
Data del rinnovo più recente: 18 settembre 2015

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <https://www.ema.europa.eu/>.

## ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

**A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E  
PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo dei produttori del principio attivo biologico

Pharming Technologies B.V.  
Darwinweg 24  
2333 CR Leiden  
Paesi Bassi

Broekman Institute B.V.  
Schoolstraat 21  
5711 CP Someren  
Paesi Bassi

Sanofi-Chimie  
Route d'Avignon  
Aramon 30390  
Francia

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Pharming Technologies B.V.  
Darwinweg 24  
2333 CR Leiden  
Paesi Bassi

**B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE  
IN COMMERCIO**

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7 della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web europeo dei medicinali.

**D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED  
EFFICACE DEL MEDICINALE**

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del

ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima del lancio del medicinale in ciascuno Stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) dovrà concordare con l'autorità nazionale competente il contenuto e il formato del materiale informativo.

Il titolare dell'AIC dovrà assicurarsi che, al lancio, tutti gli operatori sanitari coinvolti nel processo prescrittivo di Ruconest ricevano il materiale informativo.

Il materiale informativo dovrà contenere:

- Il riassunto delle caratteristiche del prodotto ed il foglio illustrativo per il paziente di Ruconest.
- Il materiale informativo per l'operatore sanitario.
- Il materiale informativo per gli operatori non sanitari.
- Un diario da dare ai pazienti prima dell'assunzione di Ruconest.
- Copie della scheda paziente da distribuire ai pazienti prima dell'assunzione di Ruconest.

Il materiale informativo per l'operatore sanitario dovrà includere informazioni sui seguenti elementi chiave:

- Che Ruconest deve essere iniziato sotto la guida e supervisione di un medico esperto nella diagnosi e trattamento dell'angioedema ereditario.
- Che i pazienti trattati con Ruconest devono essere monitorati per segni clinici e sintomi di ipersensibilità durante la somministrazione del medicinale. Il trattamento medico di emergenza deve essere disponibile immediatamente per la somministrazione in caso di reazioni o shock anafilattici.
- Il fatto che Ruconest derivi da latte di conigli transgenici e contenga tracce di proteine di coniglio (impurità correlate all'ospite, HRI).
- Che Ruconest è controindicato in tutti i pazienti con nota o sospetta allergia ai conigli.
- Che i pazienti con evidenza clinica di allergia al latte vaccino potrebbero avere anticorpi a reazione crociata con le impurità del latte di coniglio in Ruconest.
- L'esigenza di informare i pazienti sui segni precoci di reazioni di ipersensibilità, inclusi orticaria, orticaria generalizzata, affanno, sibili, ipotensione e anafilassi, e che dovranno informare il medico se presentano questi sintomi.
- Il rischio potenziale di una reazione di ipersensibilità di tipo III mediata da immunocomplessi, a causa della formazione di anticorpi diretti contro le impurità correlate dell'ospite (HRI). Consulenza sul programma di esami di immunogenicità di laboratorio per rilevare questi anticorpi nel quadro di un controllo del sospetto di malattia immunocomplesso mediata e sulla procedura da seguire per la raccolta e spedizione di un campione di sangue al laboratorio centrale dell'azienda. Questo esame dovrà essere fornito a titolo gratuito.
- Il rischio di formazione di anticorpi anti-C1-INH e pertanto il rischio potenziale di formazione di anticorpi neutralizzanti. Consulenza sul programma di esami di immunogenicità di laboratorio per questi anticorpi, fornita dall'azienda, nel quadro di un controllo di sospetta insorgenza di anticorpi neutralizzanti e sulla procedura da seguire per la raccolta e spedizione di un campione di sangue al laboratorio centrale dell'azienda. Questo esame dovrà essere fornito a

titolo gratuito.

- I dati disponibili sull'uso del medicinale in trattamento domiciliare o auto-somministrazione sono limitati.
- La decisione sul regime di trattamento domiciliare deve essere presa per ciascun paziente dal medico curante.
- L'uso di Ruconest è approvato solo per il trattamento di attacchi acuti di angioedema ereditario.
- Il medico curante deve fornire al paziente, o alla persona che abitualmente lo assiste, le istruzioni e la formazione sulla somministrazione al di fuori dell'ambiente sanitario.
- La formazione deve includere quanto segue:
  - Precauzioni per la conservazione
  - Calcolo della dose e indicazione (solo per attacchi acuti di angioedema ereditario)
  - Preparazione di una dose di Ruconest (50 U/kg, fino a 4200 U) con ricostituzione di uno o due flaconcini
  - Metodo di ricostituzione per ciascun flaconcino di polvere
  - Tecnica di iniezione endovenosa
  - Guida sull'uso di una seconda dose di Ruconest
  - Raccomandazione di rivolgersi immediatamente a un medico in caso di mancato accesso alla vena, mancanza di efficacia, in caso di qualsiasi reazione avversa inclusa l'ipersensibilità, o dopo l'auto-somministrazione di Ruconest in seguito a un attacco acuto di angioedema ereditario laringeo.
  - Istruzioni sulla gestione di possibili reazioni avverse al medicinale inclusa una reazione acuta di ipersensibilità
  - Informazioni sulla necessità di mantenere un diario per documentare ciascun trattamento somministrato in ambiente domestico e di portare il diario con sé a ogni visita. Le informazioni registrate sul diario devono includere:
    - Data e ora del trattamento
    - Numero di lotto e dose
    - Risposta al trattamento
    - Eventuali eventi avversi
- Il medico curante deve verificare che gli operatori non sanitari abbiano acquisito tutte le competenze necessarie e che Ruconest possa essere somministrato in sicurezza e con efficacia al di fuori dell'ambiente sanitario.
- L'esistenza di un registro post-commercializzazione al quale gli operatori sanitari sono incoraggiati a iscrivere i pazienti.

Il materiale informativo per l'operatore non sanitario dovrà includere informazioni sui seguenti elementi chiave:

- I dati disponibili sull'uso del medicinale in trattamento domiciliare o auto-somministrazione sono limitati.
- Per alcuni pazienti il medico curante può decidere che Ruconest sia somministrato al di fuori dell'ambiente sanitario da parte di un operatore non sanitario come un familiare o tramite auto-somministrazione.
- L'uso di Ruconest è approvato solo per il trattamento di attacchi acuti di angioedema ereditario
- Gli operatori non sanitari devono acquisire le competenze necessarie prima della somministrazione sicura ed efficace di Ruconest al di fuori dell'ambiente sanitario.

- Un medico fornirà formazione sui seguenti elementi:
  - Precauzioni per la conservazione
  - Calcolo della dose e indicazione (solo per attacchi acuti di angioedema ereditario)
  - Preparazione di una dose di Ruconest (50 U/kg, fino a 4200 U) con ricostituzione di uno o due flaconcini
  - Metodo di ricostituzione per ciascun flaconcino di polvere
  - Tecnica di iniezione endovenosa
  - Metodo e velocità di somministrazione di una dose di Ruconest
  - Guida sull'uso di una seconda dose di Ruconest
  - Raccomandazione di rivolgersi immediatamente a un medico in caso di mancato accesso alla vena, mancanza di efficacia, in caso di qualsiasi reazione avversa inclusa l'ipersensibilità, o dopo l'auto-somministrazione di Ruconest in seguito a un attacco acuto di angioedema ereditario laringeo
  - Informazioni sulla necessità di mantenere un diario per documentare ciascun trattamento somministrato in ambiente domestico e di portare il diario con sé a ogni visita. Le informazioni registrate sul diario devono includere:
    - Data e ora del trattamento
    - Numero di lotto e dose
    - Risposta al trattamento
    - Eventuali eventi avversi

Il diario del paziente deve contenere i seguenti elementi chiave:

- Data e ora del trattamento
- Numero di lotto e dose
- Risposta al trattamento
- Eventuali eventi avversi

La scheda paziente deve contenere i seguenti elementi chiave:

- Che i pazienti stanno assumendo Ruconest per il trattamento di attacchi acuti di angioedema ereditario.
- Che Ruconest è un derivato del latte di conigli transgenici e contiene tracce di proteine del coniglio.
- L'importanza del monitoraggio dei segni clinici e dei sintomi di ipersensibilità e che i pazienti si rivolgano immediatamente a un medico se sviluppano tali sintomi durante o dopo l'assunzione di Ruconest.
- Che ai pazienti deve essere chiesto di portare sempre con loro la scheda e di farla vedere sempre all'operatore sanitario che li sta trattando per gli attacchi acuti di angioedema ereditario.