

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ruconest 2100 unidades en polvo para solución inyectable.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un vial contiene 2.100 unidades de conestat alfa, equivalentes a 2.100 unidades por 14 ml después de la reconstitución, o una concentración de 150 unidades/ml.

El conestat alfa es un análogo recombinante del inhibidor de la C1 esterasa (rhC1-INH) humano, producido mediante la tecnología del ADN recombinante en la leche de conejas transgénicas.

Una unidad de actividad de conestat alfa se define como el equivalente de la actividad inhibidora de la C1 esterasa presente en 1 ml de plasma normal agrupado.

Excipiente con efecto conocido:

Cada vial contiene aproximadamente 19,5 mg de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución inyectable
Polvo blanco o blanquecino.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Ruconest está indicado para el tratamiento de las crisis agudas de angioedema en adultos, adolescentes y niños (a partir de 2 años) con angioedema hereditario (AEH) debido a un déficit de inhibidor de la C1 esterasa.

4.2 Posología y forma de administración

La administración de Ruconest se debe iniciar bajo la dirección y la supervisión de un médico con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento del angioedema hereditario.

Posología en adultos, adolescentes y niños a partir de 2 años

Peso corporal hasta 84 kg

- Una inyección intravenosa de 50 U/kg de peso corporal.

Peso corporal de 84 kg o mayor

- Una inyección intravenosa de 4.200 U (2 viales).

En la mayor parte de los casos, una sola dosis de Ruconest es suficiente para el tratamiento de una crisis aguda de angioedema.

Si la respuesta clínica es insuficiente, podrá administrarse una dosis adicional (50 U/kg de peso corporal hasta 4.200 U) a criterio del médico (ver sección 5.1).

- En adultos y adolescentes, puede administrarse una dosis adicional si el paciente no ha respondido adecuadamente después de 120 minutos.
- En niños, puede administrarse una dosis adicional si el paciente no ha respondido adecuadamente

después de 60 minutos.

No se podrán administrar más de dos dosis en un plazo de 24 horas.

Cálculo de la dosis

Determinar el peso corporal del paciente.

Peso corporal hasta 84 kg

- En los pacientes de hasta 84 kg de peso, el volumen de administración necesario se calculará con la siguiente fórmula:

$$\text{Volumen a administrar (ml)} = \frac{\text{Peso corporal (kg)} \times 50 \text{ (U/kg)}}{150 \text{ (U/ml)}} = \frac{\text{Peso corporal (kg)}}{3}$$

Peso corporal de 84 kg o mayor

- En los pacientes de 84 kg o más, el volumen de administración necesario es de 28 ml, equivalente a 4.200 U (2 viales).

Población pediátrica

Ruconest puede utilizarse en pacientes pediátricos (a partir de 2 años) en la misma dosis que en adultos (50 U/kg de peso corporal).

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Ruconest en niños menores de 2 años. No hay datos clínicos disponibles.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad)

Los datos en pacientes mayores de 65 años son limitados.

Nada indica que la respuesta a Ruconest de los pacientes mayores de 65 años varíe.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal, ya que el conestat alfa no experimenta aclaramiento renal.

Insuficiencia hepática

No se dispone de experiencia clínica con Ruconest en pacientes con insuficiencia hepática. La insuficiencia hepática puede prolongar la semivida plasmática del conestat alfa, pero no se considera que esto sea un problema clínico. No se pueden hacer recomendaciones sobre el ajuste de la dosis.

Forma de administración

Para uso intravenoso.

Ruconest debe ser administrado por un profesional sanitario.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

El volumen necesario de la solución reconstituida se debe administrar mediante inyección intravenosa lenta durante aproximadamente 5 minutos.

4.3 Contraindicaciones

- Alergia o sospecha de alergia a los conejos (ver sección 4.4)
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

El conestat alfa procede de la leche de conejas transgénicas y contiene trazas de proteínas de conejo. Antes de iniciar el tratamiento con Ruconest se debe preguntar a los pacientes si han estado expuestos previamente a conejos o si han experimentado algún signo o síntoma que pueda indicar una reacción alérgica.

No se pueden descartar las reacciones de hipersensibilidad y pueden presentarse con síntomas similares a los ataques de angioedema.

Durante y después del período de administración se vigilará estrechamente a todos los pacientes y se les observará con atención por si presentan cualquier síntoma de hipersensibilidad. Se les informará de que los signos iniciales de las reacciones de hipersensibilidad son, p. ej., habones, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancias, hipotensión y anafilaxia. Si aparecen tales síntomas después de la administración, deben avisar a su médico.

En caso de reacciones anafilácticas o shock anafiláctico, se administrará tratamiento médico de emergencia.

Aunque se considera improbable la reactividad cruzada entre la leche de vaca y la de coneja, no se debe descartar dicha posibilidad si un paciente presenta evidencia de alergia clínica a la leche de vaca y se debe vigilar al paciente por si presenta signos y síntomas de hipersensibilidad después de administrar Ruconest.

Eventos tromboembólicos

Se han notificado eventos tromboembólicos (ET) arteriales y venosos graves con la dosis recomendada de productos inhibidores de la esterasa C1 derivados del plasma en pacientes con factores de riesgo conocidos (p. ej., catéter permanente, antecedentes de trombosis, aterosclerosis preexistente, uso de anticonceptivos orales o determinados andrógenos, obesidad mórbida e inmovilidad). Los pacientes que presentan factores de riesgo conocidos deben someterse a una vigilancia estrecha.

Sodio

Este medicamento contiene 19,5 mg de sodio por vial, lo que se debe tener en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

En la bibliografía científica se recoge una interacción entre el activador tisular del plasminógeno (tPA) y los medicamentos que contienen C1-INH. Ruconest no se debe administrar simultáneamente con tPA.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo y lactancia

No se dispone de experiencia con el uso de Ruconest en mujeres embarazadas y lactantes.

En un estudio realizado en animales se observó toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Ruconest no está recomendado durante el embarazo o la lactancia, a menos que el médico responsable considere que los beneficios son mayores que los posibles riesgos.

Fertilidad

No se dispone de datos sobre los efectos de Ruconest sobre la fertilidad masculina o femenina.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Basándose en la farmacología conocida y en el perfil de reacciones adversas de Ruconest, no cabe

esperar que tenga efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, se han reportado cefalea, vértigo y mareo tras el uso de Ruconest, aunque también pueden aparecer como consecuencia de una crisis de AEH. Se debe recomendar a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas si presentan cefalea, vértigo o mareo.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En los ensayos clínicos con Ruconest se observó un caso de hipersensibilidad. Después de la administración de Ruconest, la reacción adversa observada con mayor frecuencia fue náusea.

Tabla de reacciones adversas:

Las reacciones adversas notificadas con Ruconest para el tratamiento de los ataques de AEH agudos, obtenidas a partir de ensayos clínicos y en actividades de farmacovigilancia se presentan en la tabla siguiente. En los ensayos clínicos, la incidencia de reacciones adversas fue similar en todos los grupos de dosis y no aumentó con la administración repetida.

La frecuencia de las reacciones adversas que se enumeran a continuación se define con arreglo a la siguiente convención:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$),

Frecuentes ($> 1/100$ a $1/10$),

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$),

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$),

Muy raras ($< 1/10.000$),

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clase de sistema/órgano	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Poco frecuente
	Vértigo	Poco frecuente
	Hipoestesia	Poco frecuente
	Mareo	Poco frecuente
Trastornos del oído y el laberinto	Hinchazón auricular	Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Irritación de garganta	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Frecuente
	Diarrea	Poco frecuente
	Molestia abdominal	Poco frecuente
	Parestesia oral	Poco frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Urticaria	Poco frecuente
Trastornos del sistema inmunitario	Anafilaxis*	Poco frecuente
	Reacciones de hipersensibilidad*	Frecuencia no conocida

*Se incluye más información en la sección 4.4

Población pediátrica

En el programa de desarrollo clínico, se trataron 124 crisis agudas de angioedema en 37 niños y adolescentes (entre 5 y 17 años) con AEH. La frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones

adversas en niños y adolescentes fueron similares a las de los adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

No se dispone de información clínica acerca de la sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: otros agentes hematológicos, medicamentos utilizados en angioedema hereditario, código ATC: B06AC04.

La proteína plasmática C1-INH es el principal regulador de la activación de los sistemas de contacto y del complemento *in vivo*. Los pacientes con AEH presentan una carencia heterocigota de la proteína plasmática C1-INH. Como consecuencia, pueden presentar una activación incontrolada de los sistemas de contacto y del complemento, con formación de mediadores inflamatorios, que se manifiesta clínicamente en la aparición de crisis aguda de angioedema.

El conestat alfa, un inhibidor de la esterasa del componente 1 (C1) del complemento humano recombinante (rhC1-INH), es un análogo de la C1-INH humana y se obtiene a partir de la leche de coneja que expresa el gen que codifica la C1-INH humana. La secuencia de aminoácidos del conestat alfa es idéntica a la de la C1-INH endógena.

La C1-INH ejerce un efecto inhibitor sobre varias proteasas (proteasas diana) de los sistemas de contacto y del complemento. Se ha evaluado *in vitro* el efecto del conestat alfa sobre las siguientes proteasas diana: C1s activada, calicreína, factor XIIa y factor XIa. Se ha observado que la cinética de inhibición era comparable a la observada con la C1-INH humana derivada del plasma.

El componente del complemento (proteína) C4 es un sustrato del C1s activado. Los pacientes con AEH presentan niveles bajos de C4 en la circulación. Como para la C1-INH derivada del plasma, los efectos farmacodinámicos del conestat alfa sobre el C4 muestran una restauración dependiente de la dosis de la homeostasis del complemento en pacientes con AEH cuando el nivel de actividad de C1-INH en plasma es mayor de 0,7 U/ml, que es el límite inferior del intervalo normal. En los pacientes con AEH, Ruconest en dosis de 50 U/kg aumenta el nivel de actividad de C1-INH en plasma hasta más de 0,7 U/ml durante 2 horas aproximadamente (ver sección 5.2).

La eficacia y la seguridad de Ruconest como tratamiento de las crisis agudas de angioedema en pacientes adultos y adolescentes con AEH se han evaluado en dos ensayos clínicos doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo, y en cuatro estudios abiertos. Las dosis evaluadas en los estudios clínicos fueron desde un único vial de 2.100 U (correspondiente a 18 a 40 U/kg) hasta 50 y 100 U/kg. La eficacia de Ruconest como tratamiento de las crisis agudas de angioedema se demostró por la significativa reducción del tiempo transcurrido hasta que empiezan a aliviarse los síntomas y del tiempo transcurrido hasta la aparición de síntomas mínimos, observándose pocos fracasos terapéuticos. En la tabla siguiente se muestran los resultados (variables principal y secundaria) de los dos ensayos aleatorizados y controlados:

Ensayo	Tratamiento	Mediana del tiempo (minutos) hasta el inicio del alivio (IC al 95%)	Mediana del tiempo (minutos) hasta la aparición de síntomas (IC al 95%)
--------	-------------	---------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------

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)
	Suero salino 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
	Suero salino n = 16	508 (70, 720)	1440 (720, 2885)

Los resultados de los estudios abiertos fueron consistentes con los mencionados, y respaldan el uso repetido de Ruconest en el tratamiento de las siguientes crisis de angioedema.

En los ensayos aleatorizados y controlados, el tiempo hasta el inicio del alivio de los síntomas estuvo dentro de las 4 horas en 39/41 (95%) pacientes tratados con Ruconest. En un estudio abierto con una dosis única de 50 U/kg se trataron 146/151 crisis (97%), y el tiempo hasta el inicio del alivio de los síntomas estuvo dentro de las 4 horas. Se administró una segunda dosis de 50 U/kg en 17/168 (10%) crisis.

Población pediátrica

Niños

En un estudio abierto con 20 niños con AEH (de 5 a 14 años de edad), 64/67 (96%) ataques tratados con una dosis única de 50 U/kg alcanzaron el momento inicial de alivio en 4 horas. Se administró una dosis adicional de 50 U/kg para 3/73 (4%) ataques.

Adolescentes

Diez pacientes adolescentes con AEH (de 13 a 17 años de edad) recibieron tratamiento con 50 U/kg para 27 crisis agudas de angioedema y 7 (de 16 a 17 años de edad) con 2.100 U para 24 crisis agudas de angioedema.

Los resultados de eficacia y seguridad en niños y adolescentes fueron coherentes con los de los adultos.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Distribución

No se han realizado estudios formales sobre la distribución. El volumen de distribución de conestat alfa fue de 3L aproximadamente, equivalente al volumen plasmático.

Biotransformación y eliminación

Basándose en los datos obtenidos en animales, el conestat alfa se elimina de la circulación por el hígado por endocitosis mediada por receptores, seguida por hidrólisis/degradación completa.

Tras la administración de Ruconest (50 U/kg) a pacientes con AEH asintomático se observó una C_{max} de 1,36 U/mL. La semivida de eliminación de conestat alfa fue de 2 horas aproximadamente.

Excreción

No hay excreción, porque el conestat alfa se elimina de la circulación por endocitosis mediada por receptores, seguida de hidrólisis/degradación completa en el hígado.

Población pediátrica

Niños

Tras recibir una dosis de conestat alfa de 50 U/kg, un total de 18/20 niños tenía concentraciones de C1-INH funcional que eran >70% del valor normal (el límite inferior del rango normal) en los puntos de medición del minuto 5 y/o de 2-4 horas tras la administración. La media aritmética de C1-INH C_{max}

funcional para la primera crisis era un 123% del valor normal (rango de 62% a 168%) y la AUC₀₋₃ era un 171% del valor normal (rango de 95% a 244%).

Un modelo de población PK muestra que una dosis de 50 U/kg producirá concentraciones de C1-INH funcional que son >70% del valor normal en el 96,0% de los niños entre 2 y ≤13 años y en el 90,5% de los niños entre 2 y <5 años.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no indican que el uso del conestat alfa en seres humanos plantee ningún problema de seguridad, según los estudios de farmacología de seguridad, toxicidad por dosis única, toxicidad subcrónica de dos semanas de duración y tolerabilidad local en varias especies animales, como ratas, perros, conejos y monos cynomolgus. No se prevé que el producto tenga potencial genotóxico ni carcinogénico.

En estudios embrionofetales en ratas y conejos, se administraron dosis únicas diarias de excipiente o de 625 U/kg/administración de conestat alfa por vía intravenosa a ratas y conejas preñadas. En el estudio en ratas no se observaron fetos malformados en el grupo de conestat alfa ni en el grupo control. En un estudio de embriotoxicidad en conejos se observó un aumento de la incidencia de defectos de los vasos cardíacos fetales (1,12% en el grupo de tratamiento frente a 0,03% en controles históricos) en los animales tratados con conestat alfa.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Sacarosa
Citrato de sodio (E331)
Ácido cítrico

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no se debe mezclar con otros.

6.3 Periodo de validez

4 años.

Solución reconstituida

Se ha demostrado que presenta estabilidad química y física en uso durante 48 horas entre 5 °C y 25 °C. Desde el punto de vista microbiológico, el medicamento se debe utilizar de inmediato. Si no se utiliza de inmediato, el usuario será responsable de los períodos y condiciones de conservación durante el uso que, normalmente, no deben ir más allá de 24 horas entre 2° C y 8° C, salvo que la reconstitución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

2.100 unidades de conestat alfa polvo en un vial de 25 ml (vidrio de tipo 1) con un tapón (caucho

clorobutilo siliconado) y un precinto con tapa (aluminio y plástico coloreado). Envase con 1 vial.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Cada vial de Ruconest es para un solo uso.

Se utilizará una técnica aséptica para la reconstitución, la combinación y la mezcla de las soluciones.

Reconstitución

Cada vial de Ruconest (2.100 U) se debe reconstituir con 14 ml de agua para preparaciones inyectables. El agua para preparaciones inyectables se debe añadir lentamente para evitar un impacto fuerte en el polvo y mezclar suavemente para minimizar la formación de espuma. La solución reconstituida contiene 150 U/ml de conestat alfa y es transparente e incolora.

La solución reconstituida en cada vial se debe examinar en busca de partículas y cambios de color. No se debe utilizar una solución que presente partículas o cambios de color. Este medicamento se debe utilizar inmediatamente (ver la sección 6.3).

Ninguna especial para su eliminación.

Cualquier medicamento no usado o material de desecho se deben eliminar de acuerdo con los requisitos locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pharming Group N.V.
Darwinweg 24
2333 CR Leiden
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/10/641/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 28/octubre/2010

Fecha de la última renovación: 18/septiembre/2015

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu/>.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ruconest 2100 unidades en polvo y disolvente para solución inyectable.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Vial de polvo

Un vial contiene 2.100 unidades de conestat alfa, equivalentes a 2.100 unidades por 14 ml después de la reconstitución, o una concentración de 150 unidades/ml.

El conestat alfa es un análogo recombinante del inhibidor de la C1 esterasa (rhC1-INH) humano, producido mediante la tecnología del ADN recombinante en la leche de conejas transgénicas.

Una unidad de actividad de conestat alfa se define como el equivalente de la actividad inhibidora de la C1 esterasa presente en 1 ml de plasma normal agrupado.

Excipiente con efecto conocido:

Cada vial de polvo contiene aproximadamente 19,5 mg de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución inyectable

Polvo blanco o blanquecino.

El disolvente es un líquido incoloro transparente.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Ruconest está indicado para el tratamiento de las crisis agudas de angioedema en adultos, adolescentes y niños (a partir de 2 años) con angioedema hereditario (AEH) debido a un déficit de inhibidor de la C1 esterasa.

4.2 Posología y forma de administración

La administración de Ruconest se debe iniciar bajo la dirección y la supervisión de un médico con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento del angioedema hereditario.

Posología en adultos, adolescentes y niños a partir de 2 años

Peso corporal hasta 84 kg

- Una inyección intravenosa de 50 U/kg de peso corporal.

Peso corporal de 84 kg o mayor

- Una inyección intravenosa de 4.200 U (2 viales).

En la mayor parte de los casos, una sola dosis de Ruconest es suficiente para el tratamiento de una crisis aguda de angioedema.

Si la respuesta clínica es insuficiente, podrá administrarse una dosis adicional (50 U/kg de peso corporal hasta 4.200 U) (ver sección 5.1).

- En adultos y adolescentes, puede administrarse una dosis adicional si el paciente no ha respondido adecuadamente después de 120 minutos.

- En niños, puede administrarse una dosis adicional si el paciente no ha respondido adecuadamente después de 60 minutos.

No se podrán administrar más de dos dosis en un plazo de 24 horas.

Cálculo de la dosis

Determinar el peso corporal del paciente.

Peso corporal hasta 84 kg

- En los pacientes de hasta 84 kg de peso, el volumen de administración necesario se calculará con la siguiente fórmula:

$$\text{Volumen a administrar (ml)} = \frac{\text{Peso corporal (kg)} \times 50 \text{ (U/kg)}}{150 \text{ (U/ml)}} = \frac{\text{Peso corporal (kg)}}{3}$$

Peso corporal de 84 kg o mayor

- En los pacientes de 84 kg o más, el volumen de administración necesario es de 28 ml, equivalente a 4.200 U (2 viales).

Población pediátrica

Ruconest puede utilizarse en pacientes pediátricos (a partir de 2 años) en la misma dosis que en adultos (50 U/kg de peso corporal).

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Ruconest en niños menores de 2 años. No hay datos clínicos disponibles.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad)

Los datos en pacientes mayores de 65 años son limitados.

Nada indica que la respuesta a Ruconest de los pacientes mayores de 65 años varíe.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal, ya que el conestat alfa no experimenta aclaramiento renal.

Insuficiencia hepática

No se dispone de experiencia clínica con Ruconest en pacientes con insuficiencia hepática. La insuficiencia hepática puede prolongar la semivida plasmática del conestat alfa, pero no se considera que esto sea un problema clínico. No se pueden hacer recomendaciones sobre el ajuste de la dosis.

Forma de administración

Para uso intravenoso.

Ruconest debe ser administrado por un profesional sanitario hasta que el paciente (o cuidador) esté capacitado para administrar el medicamento después de haber recibido la formación necesaria y con el consentimiento del profesional sanitario.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

El volumen necesario de la solución reconstituida se debe administrar mediante inyección intravenosa lenta durante aproximadamente 5 minutos.

4.3 Contraindicaciones

- Alergia o sospecha de alergia a los conejos (ver sección 4.4)
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

El conestat alfa procede de la leche de conejas transgénicas y contiene trazas de proteínas de conejo. Antes de iniciar el tratamiento con Ruconest se debe preguntar a los pacientes si han estado expuestos previamente a conejos o si han experimentado algún signo o síntoma que pueda indicar una reacción alérgica.

No se pueden descartar las reacciones de hipersensibilidad y pueden presentarse con síntomas similares a los ataques de angioedema.

Durante y después del período de administración se vigilará estrechamente a todos los pacientes y se les observará con atención por si presentan cualquier síntoma de hipersensibilidad. Se les informará de que los signos iniciales de las reacciones de hipersensibilidad son, p. ej., habones, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancias, hipotensión y anafilaxia. Si aparecen tales síntomas después de la administración, deben avisar a su médico.

En caso de reacciones anafilácticas o shock anafiláctico, se administrará tratamiento médico de emergencia.

Aunque se considera improbable la reactividad cruzada entre la leche de vaca y la de coneja, no se debe descartar dicha posibilidad si un paciente presenta evidencia de alergia clínica a la leche de vaca y se debe vigilar al paciente por si presenta signos y síntomas de hipersensibilidad después de administrar Ruconest.

Eventos tromboembólicos

Se han notificado eventos tromboembólicos (ET) arteriales y venosos graves con la dosis recomendada de productos inhibidores de la esterasa C1 derivados del plasma en pacientes con factores de riesgo conocidos (p. ej., catéter permanente, antecedentes de trombosis, aterosclerosis preexistente, uso de anticonceptivos orales o determinados andrógenos, obesidad mórbida e inmovilidad). Los pacientes que presentan factores de riesgo conocidos deben someterse a una vigilancia estrecha.

Sodio

Este medicamento contiene 19,5 mg de sodio por vial, lo que se debe tener en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

Tratamiento domiciliario y autoadministración

Hay datos limitados sobre el tratamiento domiciliario y la autoadministración de este medicamento. Los riesgos asociados al tratamiento domiciliario están relacionados con la administración y el control de las reacciones adversas, en especial la hipersensibilidad. La decisión sobre el tratamiento domiciliario en el caso de un paciente concreto la debe tomar el médico responsable, quien debe garantizar la formación adecuada y la revisión periódica del uso.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

En la bibliografía científica se recoge una interacción entre el activador tisular del plasminógeno (tPA) y los medicamentos que contienen C1-INH. Ruconest no se debe administrar simultáneamente con tPA.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo y lactancia

No se dispone de experiencia con el uso de Ruconest en mujeres embarazadas y lactantes.

En un estudio realizado en animales se observó toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Ruconest no está recomendado durante el embarazo o la lactancia, a menos que el médico responsable considere que los beneficios son mayores que los posibles riesgos.

Fertilidad

No se dispone de datos sobre los efectos de Ruconest sobre la fertilidad masculina o femenina.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Basándose en la farmacología conocida y en el perfil de reacciones adversas de Ruconest, no cabe esperar que tenga efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, se han reportado cefalea, vértigo o mareo tras el uso de Ruconest, aunque también pueden aparecer como consecuencia de una crisis de AEH. Se debe recomendar a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas si presentan cefalea, vértigo o mareo.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En los ensayos clínicos con Ruconest se observó un caso de hipersensibilidad. Después de la administración de Ruconest, la reacción adversa observada con mayor frecuencia fue náusea.

Tabla de reacciones adversas:

Las reacciones adversas notificadas con Ruconest para el tratamiento de los ataques de AEH agudos obtenidas a partir de ensayos clínicos y de actividades de farmacovigilancia se presentan en la tabla siguiente. En los ensayos clínicos, la incidencia de reacciones adversas fue similar en todos los grupos de dosis y no aumentó con la administración repetida.

La frecuencia de las reacciones adversas que se enumeran a continuación se define con arreglo a la siguiente convención:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$),

Frecuentes ($> 1/100$ a $1/10$),

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$),

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$),

Muy raras ($< 1/10.000$),

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clase de sistema/órgano	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Poco frecuente
	Vértigo	Poco frecuente
	Hipoestesia	Poco frecuente
	Mareo	Poco frecuente
Trastornos del oído y el laberinto	Hinchazón auricular	Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Irritación de garganta	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Frecuente
	Diarrea	Poco frecuente
	Molestia abdominal	Poco frecuente
	Parestesia oral	Poco frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Urticaria	Poco frecuente

Clase de sistema/órgano	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos del sistema inmunitario	Anafilaxis*	Poco frecuente
	Reacciones de hipersensibilidad*	Frecuencia no conocida

*Se incluye más información en la sección 4.4

Población pediátrica

En el programa de desarrollo clínico, se trataron 124 crisis agudas de angioedema en 37 niños y adolescentes (entre 5 y 17 años) con AEH. La frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en niños y adolescentes fueron similares a las de los adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

No se dispone de información clínica acerca de la sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: otros agentes hematológicos, medicamentos utilizados en angioedema hereditario, código ATC: B06AC04.

La proteína plasmática C1-INH es el principal regulador de la activación de los sistemas de contacto y del complemento *in vivo*. Los pacientes con AEH presentan una carencia heterocigota de la proteína plasmática C1-INH. Como consecuencia, pueden presentar una activación incontrolada de los sistemas de contacto y del complemento, con formación de mediadores inflamatorios, que se manifiesta clínicamente en la aparición de crisis aguda de angioedema.

El conestat alfa, un inhibidor de la esterasa del componente 1 (C1) del complemento humano recombinante (rhC1-INH), es un análogo de la C1-INH humana y se obtiene a partir de la leche de coneja que expresa el gen que codifica la C1-INH humana. La secuencia de aminoácidos del conestat alfa es idéntica a la de la C1-INH endógena.

La C1-INH ejerce un efecto inhibitor sobre varias proteasas (proteasas diana) de los sistemas de contacto y del complemento. Se ha evaluado *in vitro* el efecto del conestat alfa sobre las siguientes proteasas diana: C1s activada, calicreína, factor XIIa y factor XIa. Se ha observado que la cinética de inhibición era comparable a la observada con la C1-INH humana derivada del plasma.

El componente del complemento (proteína) C4 es un sustrato del C1s activado. Los pacientes con AEH presentan niveles bajos de C4 en la circulación. Como para la C1-INH derivada del plasma, los efectos farmacodinámicos del conestat alfa sobre el C4 muestran una restauración dependiente de la dosis de la homeostasis del complemento en pacientes con AEH cuando el nivel de actividad de C1-INH en plasma es mayor de 0,7 U/ml, que es el límite inferior del intervalo normal. En los pacientes con AEH, Ruconest en dosis de 50 U/kg aumenta el nivel de actividad de C1-INH en plasma hasta más de 0,7 U/ml durante 2 horas aproximadamente (ver sección 5.2).

La eficacia y la seguridad de Ruconest como tratamiento de las crisis agudas de angioedema en pacientes adultos y adolescentes con AEH se han evaluado en dos ensayos clínicos doble ciego, aleatorizados y

controlados con placebo, y en cuatro estudios abiertos. Las dosis evaluadas en los estudios clínicos fueron desde un único vial de 2.100 U (correspondiente a 18 a 40 U/kg) hasta 50 y 100 U/kg. La eficacia de Ruconest como tratamiento de las crisis agudas de angioedema se demostró por la significativa reducción del tiempo transcurrido hasta que empiezan a aliviarse los síntomas y del tiempo transcurrido hasta la aparición de síntomas mínimos, observándose pocos fracasos terapéuticos. En la tabla siguiente se muestran los resultados (variables principal y secundaria) de los dos ensayos aleatorizados y controlados:

Ensayo	Tratamiento	Mediana del tiempo (minutos) hasta el inicio del alivio (IC al 95%)	Mediana del tiempo (minutos) hasta la aparición de síntomas (IC al 95%)
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)
	Suero salino 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
	Suero salino n = 16	508 (70, 720)	1440 (720, 2885)

Los resultados de los estudios abiertos fueron consistentes con los mencionados, y respaldan el uso repetido de Ruconest en el tratamiento de las siguientes crisis de angioedema.

En los ensayos aleatorizados y controlados, el tiempo hasta el inicio del alivio de los síntomas estuvo dentro de las 4 horas en 39/41 (95%) pacientes tratados con Ruconest. En un estudio abierto con una dosis única de 50 U/kg se trataron 146/151 crisis (97%), y el tiempo hasta el inicio del alivio de los síntomas estuvo dentro de las 4 horas. Se administró una segunda dosis de 50 U/kg en 17/168 (10%) crisis.

Población pediátrica

Niños

En un estudio abierto con 20 niños con AEH (de 5 a 14 años de edad), 64/67 (96%) ataques tratados con una dosis única de 50 U/kg alcanzaron el momento inicial de alivio en 4 horas. Se administró una dosis adicional de 50 U/kg para 3/73 (4%) ataques.

Adolescentes

Diez pacientes adolescentes con AEH (de 13 a 17 años de edad) recibieron tratamiento con 50 U/kg para 27 crisis agudas de angioedema y 7 (de 16 a 17 años de edad) con 2.100 U para 24 crisis agudas de angioedema.

Los resultados de eficacia y seguridad en niños y adolescentes fueron coherentes con los de los adultos.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Distribución

No se han realizado estudios formales sobre la distribución. El volumen de distribución de conestat alfa fue de 3L aproximadamente, equivalente al volumen plasmático.

Biotransformación y eliminación

Basándose en los datos obtenidos en animales, el conestat alfa se elimina de la circulación por el hígado por endocitosis mediada por receptores, seguida por hidrólisis/degradación completa.

Tras la administración de Ruconest (50 U/kg) a pacientes con AEH asintomático se observó una C_{max} de 1,36 U/mL. La semivida de eliminación de conestat alfa fue de 2 horas aproximadamente.

Excreción

No hay excreción, porque el conestat alfa se elimina de la circulación por endocitosis mediada por receptores, seguida de hidrólisis/degradación completa en el hígado.

Población pediátrica

Niños

Tras recibir una dosis de conestat alfa de 50 U/kg, un total de 18/20 niños tenía concentraciones de C1-INH funcional que eran >70% del valor normal (el límite inferior del rango normal) en los puntos de medición del minuto 5 y/o de 2-4 horas tras la administración. La media aritmética de C1-INH C_{max} funcional para la primera crisis era un 123% del valor normal (rango de 62% a 168%) y la AUC₀₋₃ era un 171% del valor normal (rango de 95% a 244%).

Un modelo de población PK muestra que una dosis de 50 U/kg producirá concentraciones de C1-INH funcional que son >70% del valor normal en el 96,0% de los niños entre 2 y ≤13 años y en el 90,5% de los niños entre 2 y <5 años.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no indican que el uso del conestat alfa en seres humanos plantee ningún problema de seguridad, según los estudios de farmacología de seguridad, toxicidad por dosis única, toxicidad subcrónica de dos semanas de duración y tolerabilidad local en varias especies animales, como ratas, perros, conejos y monos cynomolgus. No se prevé que el producto tenga potencial genotóxico ni carcinogénico.

En estudios embriofetales en ratas y conejos, se administraron dosis únicas diarias de excipiente o de 625 U/kg/de conestat alfa por vía intravenosa a ratas y conejas preñadas. En el estudio en ratas no se observaron fetos malformados en el grupo de conestat alfa ni en el grupo control. En un estudio de embriotoxicidad en conejos se observó un aumento de la incidencia de defectos de los vasos cardíacos fetales (1,12% en el grupo de tratamiento frente a 0,03% en controles históricos) en los animales tratados con conestat alfa.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Vial de polvo:

Sacarosa

Citrato de sodio (E331)

Ácido cítrico

Vial de disolvente:

Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no se debe mezclar con otros.

6.3 Periodo de validez

4 años.

Solución reconstituida

Se ha demostrado que presenta estabilidad química y física en uso durante 48 horas entre 5 °C y 25 °C.

Desde el punto de vista microbiológico, el medicamento se debe utilizar de inmediato. Si no se utiliza de

inmediato, el usuario será responsable de los períodos y condiciones de conservación durante el uso que, normalmente, no deben ir más allá de 24 horas entre 2° C y 8° C, salvo que la reconstitución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Vial de polvo:

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Vial de disolvente:

No conservar a temperatura superior a 25 C.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de polvo: 2.100 unidades de conestat alfa polvo en un vial (vidrio de tipo 1) con un tapón (caucho clorobutilo siliconado) y un precinto con tapa (aluminio y plástico coloreado).

Vial de disolvente: 20 ml de agua para preparaciones inyectables (vidrio de tipo 1) con un tapón (caucho clorobutilo siliconado) y un precinto con tapa (aluminio y plástico coloreado).

Kit de administración:

- 1 vial de polvo
- 1 vial de disolvente
- 2 adaptadores de viales
- 1 jeringa
- 1 equipo de perfusión con tubo de 35 cm y aguja de 25 G
- 2 toallitas con alcohol
- 1 gasa no tejido estéril
- 1 esparadrapo autoadhesivo

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Preparación y manipulación

Cada vial de Ruconest es para un solo uso.

Ruconest se debe administrar por vía intravenosa después de la reconstitución con agua para preparaciones inyectables. Se utilizará una técnica aséptica para la reconstitución, la combinación y la mezcla de las soluciones.

Reconstitución

1. Cada vial de Ruconest (2.100 U) se debe reconstituir con 14 ml de disolvente.
2. Desinfecte los tapones de caucho de los viales de polvo y disolvente, y coloque un adaptador de viales en cada vial de disolvente y polvo para acoplarlo al cuello del vial.
3. Conecte la jeringa al adaptador del vial de disolvente y gírela hacia la derecha hasta acoplarla. Para soltar la jeringa del adaptador, gírela hacia la izquierda y deseche el vial junto con el adaptador.
4. Conecte la jeringa con disolvente al adaptador del vial de polvo y gírela hacia la derecha hasta acoplarla. El disolvente se debe añadir lentamente para evitar un impacto fuerte en el polvo y mezclar suavemente para minimizar la formación de espuma en la solución. Deje la jeringa en el adaptador. Repita los pasos 3 y 4 si necesita preparar una segunda solución (esto requiere un segundo kit).
5. La solución reconstituida contiene 150 U/ml de conestat alfa y es una solución incolora transparente. La solución reconstituida en cada vial se debe examinar en busca de partículas y cambios de color. No se debe utilizar una solución que presente partículas o cambios de color.

Es aceptable la formación de pequeñas cantidades de espuma. Este medicamento se debe utilizar inmediatamente (ver la sección 6.3).

Administración

1. Inyecte el volumen requerido de la solución preparada. No supere en ningún caso 14 ml por jeringa. Para soltar la jeringa, gire hacia la derecha y deseche el vial junto con el adaptador.
2. Acople el equipo de perfusión a la jeringa y gire hacia la derecha para bloquearlo. Sujete la jeringa con la punta hacia arriba y presione ligeramente el émbolo para llenar de solución el equipo de perfusión.
3. Desinfecte el punto de inyección con una toallita con alcohol. Retire la funda de la aguja del equipo de perfusión e introduzca con cuidado la aguja en la vena.
4. Asegúrese de soltar el torniquete. Inyecte con cuidado la solución en la vena (durante 5 minutos aproximadamente).
5. En caso de preparar dos jeringas, doble el tubo para evitar la inversión del flujo, desenrosque la jeringa vacía del equipo de perfusión (hacia la izquierda) y sustitúyala de inmediato por la segunda jeringa. Inyecte con cuidado la solución de la segunda jeringa.

Eliminación

Elimine de forma segura el equipo de perfusión usado con la aguja, la solución no usada, la jeringa y el vial vacío en un contenedor de residuos médicos apropiado, ya que estos materiales pueden provocar lesiones si no se desechan correctamente. No reutilice el equipo.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pharming Group N.V.
Darwinweg 24
2333 CR Leiden
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/10/641/002

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 28/octubre/2010
Fecha de la última renovación: 18/septiembre/2015

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) del (de los) principio(s) activo(s) biológico(s).

Sanofi Winthrop Industrie
Route d'Avignon
Aramon 30390
Francia

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Pharming Technologies B.V.
Darwinweg 24
2333 CR Leiden
Países Bajos

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).
- Si coincide la presentación de un IPS con la actualización del PGR, ambos documentos se pueden presentar conjuntamente.
- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

Antes de la presentación del medicamento en cada Estado miembro, el TAC acordará el contenido y el formato de dicho material informativo con la autoridad nacional competente.

El TAC debe garantizar que, en el momento de la presentación, el paquete de documentación formativa está a disposición de todos los profesionales sanitarios que van a prescribir Ruconest.

La documentación formativa debe contener lo siguiente:

- Ficha técnica o resumen de las características del producto y prospecto de Ruconest
- Material informativo para el profesional sanitario
- Material informativo para profesionales no sanitarios
- Un diario disponible para los pacientes antes de recibir Ruconest
- Copias de la tarjeta que se entregará a los pacientes antes de administrarles Ruconest

El material informativo para el profesional sanitario deberá incluir información sobre los siguientes elementos clave:

- La administración de Ruconest se debe iniciar bajo la dirección y la supervisión de un médico con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento del angioedema hereditario.
- En los pacientes tratados con Ruconest se debe vigilar la aparición de signos y síntomas clínicos de hipersensibilidad durante la administración. Debe estar disponible de inmediato un tratamiento médico de urgencia para administrar en caso de producirse reacción o choque anafilácticos.
- Ruconest procede de la leche de coneja transgénica y contiene trazas de proteínas de conejo (impurezas relacionadas con el hospedador, IRH).
- Ruconest está contraindicado en todos los pacientes con alergia o sospecha de alergia al conejo.
- Los pacientes con evidencia clínica de alergia a la leche de vaca pueden tener anticuerpos cruzados contra las impurezas de la leche de coneja en Ruconest.
- Se debe informar a los pacientes sobre los primeros signos de las reacciones de hipersensibilidad, como habón urticarial, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sonido silbante que se produce al respirar (sibilancia), hipotensión y anafilaxia, y sobre la necesidad de alertar a su médico si aparecen estos síntomas.
- Existe un riesgo potencial de reacción de hipersensibilidad de tipo III mediada por complejos inmunes, debido a la formación de anticuerpos dirigidos contra las IRH. Debe informarse sobre el programa de evaluación analítica de la inmunogenia para la detección de estos anticuerpos y el seguimiento de las sospechas de enfermedad mediada por complejos inmunes, y sobre el procedimiento a seguir para la recogida y el envío de una muestra de sangre al laboratorio central de la empresa. Esta prueba debe ser gratuita para el paciente.
- Existe riesgo de formación de anticuerpos anti-C1-INH y, por tanto, riesgo potencial de

formación de anticuerpos neutralizantes. Debe informarse sobre el programa de evaluación analítica de la inmunogenia para la detección de estos anticuerpos proporcionado por la compañía para el seguimiento de las sospechas de aparición de anticuerpos neutralizantes, y sobre el procedimiento a seguir para la recogida y el envío de una muestra de sangre al laboratorio central de la empresa. Esta prueba debe ser gratuita para el paciente.

- Hay datos limitados sobre el uso domiciliario y la autoadministración de este medicamento.
- La decisión sobre el uso domiciliario en el caso de un paciente concreto la debe tomar el médico responsable.
- El uso de Ruconest solo está autorizado para crisis agudas de angioedema hereditario.
- Es responsabilidad del médico proporcionar al paciente o al cuidador instrucciones y formación por lo que respecta a la administración fuera de un entorno clínico.
- La formación proporcionada debe incluir los siguientes aspectos:
 - Precauciones de conservación
 - Cálculo de dosis e indicación (es decir, solo crisis agudas de angioedema hereditario)
 - Preparación de una dosis de Ruconest (50 U/kg, hasta 4200 U) mediante la reconstitución de uno o dos viales
 - Método de reconstitución de cada vial de polvo
 - Técnica de inyección intravenosa
 - Instrucciones de uso para una segunda dosis de Ruconest
 - Instrucciones para solicitar atención médica de inmediato en caso de no poder acceder a la vena, en caso de ineficacia, en ocurrencia de reacciones adversas como hipersensibilidad, o después de la autoadministración de Ruconest para una crisis aguda de angioedema hereditario de laringe
 - Instrucciones para el control de posibles reacciones adversas al medicamento (como una reacción de hipersensibilidad aguda)
 - Información sobre la necesidad de escribir un diario para documentar cada tratamiento administrado en el domicilio y de llevarlo a cada visita. La información registrada debe incluir lo siguiente:
 - Fecha y hora del tratamiento
 - Número de lote y dosis
 - Respuesta al tratamiento
 - Acontecimientos adversos
- Es responsabilidad del médico comprobar que los profesionales no sanitarios han adquirido todas las habilidades necesarias y que Ruconest se puede administrar de forma segura y eficaz fuera del entorno profesional sanitario.
- Existencia de un registro posterior a la comercialización en el que se recomienda la inclusión de pacientes por parte de los profesionales sanitarios.

El material informativo para profesionales no sanitarios debe incluir información sobre los siguientes aspectos clave:

- Hay datos limitados sobre el tratamiento domiciliario y la autoadministración de este medicamento.
- En el caso de determinados pacientes, el médico puede decidir si Ruconest puede ser administrado fuera de un entorno clínico por profesionales no sanitarios, como familiares, o mediante la autoadministración.
- El uso de Ruconest solo está autorizado para crisis agudas de angioedema hereditario.

- Los profesionales no sanitarios deben adquirir las habilidades necesarias para poder administrar Ruconest de forma segura y eficaz fuera de un entorno profesional sanitario.
- El médico debe proporcionar formación en relación con los siguientes elementos:
 - Precauciones de conservación
 - Cálculo de dosis e indicación (es decir, solo crisis agudas de angioedema hereditario)
 - Preparación de una dosis de Ruconest (50 U/kg, hasta 4200 U) mediante la reconstitución de uno o dos viales
 - Método de reconstitución de cada vial de polvo
 - Técnica de inyección intravenosa
 - Método y velocidad de administración de una dosis de Ruconest
 - Instrucciones de uso para una segunda dosis de Ruconest
 - Instrucciones para solicitar atención médica de inmediato en caso de no poder acceder a la vena, en caso de ineficacia, en ocurrencia de reacciones adversas como hipersensibilidad, o después de la autoadministración de Ruconest para una crisis aguda de angioedema hereditario de laringe
 - Información sobre la necesidad de escribir un diario para documentar cada tratamiento administrado en el domicilio y de llevarlo a cada visita. La información registrada debe incluir lo siguiente:
 - Fecha y hora del tratamiento
 - Número de lote y dosis
 - Respuesta al tratamiento
 - Acontecimientos adversos

El diario del paciente debe contener los siguientes elementos clave:

- Fecha y hora del tratamiento
- Número de lote y dosis
- Respuesta al tratamiento
- Acontecimientos adversos

La tarjeta del paciente debe contener los siguientes elementos clave:

- El paciente recibe Ruconest para el tratamiento de una crisis aguda de angioedema hereditario.
- Ruconest procede de la leche de coneja transgénica y contiene trazas de proteínas de conejo.
- Es importante controlar la aparición de signos y síntomas clínicos de hipersensibilidad y los pacientes deben solicitar atención médica de inmediato si presentan estos síntomas durante el tratamiento con Ruconest o después.
- Instrucciones de que el paciente debe llevar la tarjeta consigo y mostrarla siempre a cualquier profesional sanitario que le trate por crisis agudas de angioedema hereditario.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ruconest 2100 unidades en polvo para solución inyectable
conestat alfa

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un vial contiene 2100 unidades de conestat alfa, equivalentes a 2100 unidades por 14 ml después de la reconstitución, o a una concentración de 150 unidades/ml.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes:
Sacarosa,
Citrato de sodio (E331),
Ácido cítrico.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para solución inyectable
1 vial

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Para vía intravenosa.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pharming Group N.V.
Darwinweg 24
2333 CR Leiden
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/10/641/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Ruconest

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

KIT DE ADMINISTRACION CAJA EXTERNA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ruconest 2100 unidades en polvo y disolvente para solución inyectable
conestat alfa

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un vial de polvo contiene 2100 unidades de conestat alfa, equivalentes a 2100 unidades por 14 ml después de la reconstitución, o a una concentración de 150 unidades/ml.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes:
Sacarosa,
Citrato de sodio (E331),
Ácido cítrico.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo y disolvente para solución inyectable

Contenido de un envase:

1 vial de polvo
1 vial de disolvente
2 adaptadores de viales
1 jeringa
1 equipo de perfusión con aguja
2 toallitas con alcohol
1 gasa no tejido estéril
1 esparadrapo autoadhesivo

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Para vía intravenosa.
Para un solo uso.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Conservar el vial de polvo en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Pharming Group N.V.
Darwinweg 24
2333 CR Leiden
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/10/641/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Ruconest

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**KIT DE ADMINISTRACION CAJA DEL VIAL****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Ruconest 2100 unidades en polvo para solución inyectable
conestat alfa

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un vial contiene 2100 unidades de conestat alfa, equivalentes a 2100 unidades por 14 ml después de la reconstitución, o a una concentración de 150 unidades/ml.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes:
Sacarosa,
Citrato de sodio (E331),
Ácido cítrico.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para solución inyectable
1 vial

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Para vía intravenosa.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Conservar el vial en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pharming Group N.V.
Darwinweg 24
2333 CR Leiden
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/10/641/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Ruconest

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL DE POLVO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Ruconest 2100 unidades en polvo para solución inyectable
conestat alfa
Para vía IV.

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

2100 U de conestat alfa.

Tras la reconstitución con 14 ml de agua para preparaciones inyectables, la solución contiene 150 unidades de conestat alfa por ml.

6. OTROS

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL DE DISOLVENTE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Disolvente para Ruconest
Agua para preparaciones inyectables

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

20 ml

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Ruconest 2100 unidades en polvo para solución inyectable conestat alfa

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Ruconest y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Ruconest
3. Cómo usar Ruconest
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Ruconest
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Ruconest y para qué se utiliza

Ruconest contiene conestat alfa como principio activo. El conestat alfa es una forma recombinante (no hemoderivada) del inhibidor de C1 humano (rhC1-INH).

Ruconest debe ser usado por adultos, adolescentes y niños (a partir de 2 años) con un trastorno sanguíneo hereditario raro que se denomina angioedema hereditario (AEH). Estos pacientes presentan escasez de la proteína inhibidora de C1 en su sangre, lo cual puede provocar episodios repetidos de hinchazón, dolor en el abdomen, dificultad para respirar y otros síntomas.

La administración de Ruconest resuelve la escasez de inhibidor de C1 y permite una reducción de los síntomas de las crisis agudas de AEH.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Ruconest

No use Ruconest

- Si es o se considera alérgico a los conejos.
- Si es alérgico a conestat alfa o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a usar Ruconest.

Si experimenta reacciones alérgicas, como habones, exantema, picor, mareo, sibilancias, dificultad para respirar o hinchazón de la lengua tras la administración de Ruconest, solicite asistencia médica de emergencia para que se traten urgentemente los síntomas de la reacción alérgica.

Antes de iniciar el tratamiento con Ruconest es importante que informe a su médico si tiene, o ha tenido, problemas de coagulación sanguínea (eventos trombóticos). Si este es su caso, se le someterá a una vigilancia estrecha.

Las reacciones de hipersensibilidad no se pueden descartar y pueden presentarse con síntomas

parecidos a los ataques de angioedema.

Niños y adolescentes

No administre este medicamento a niños menores de 2 años. Ruconest no ha sido estudiado en niños menores de 5 años. Su médico determinará si el tratamiento con Ruconest es apropiado para su hijo. Se requiere supervisión adicional de su hijo para detectar síntomas de reacciones alérgicas durante y después de la administración.

Uso de Ruconest con otros medicamentos

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Si recibe activador tisular del plasminógeno como tratamiento agudo para la prevención de coágulos sanguíneos (tratamiento anticoagulante), no debe usar Ruconest al mismo tiempo.

Embarazo y lactancia

No se recomienda administrar Ruconest durante el embarazo o la lactancia.

Si tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar Ruconest.

Conducción y uso de máquinas

No conduzca ni maneje máquinas si se siente mareado o le duele la cabeza después de utilizar Ruconest.

Ruconest contiene sodio (19,5 mg por vial)

Los pacientes con dietas pobres en sodio deben tener en cuenta que este medicamento contiene 19,5 mg de sodio por vial.

3. Cómo usar Ruconest

El tratamiento con Ruconest lo iniciará un médico especializado en el diagnóstico y tratamiento de angioedema hereditario.

Su médico o una enfermera le administrarán Ruconest directamente en una vena durante 5 minutos aproximadamente. La dosis, 2 viales como máximo, dependerá de su peso.

La mayor parte de las veces basta con una dosis. Su médico puede decidir la administración de una dosis adicional si sus síntomas no mejoran después de 120 minutos (para adultos y adolescentes) o 60 minutos (para niños). No se podrán administrar más de dos dosis en un plazo de 24 horas.

Las instrucciones de uso se describen claramente en la hoja de información del médico y figuran adjuntas.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Si sus síntomas empeoran y/o presenta exantema, hormigueo, dificultad para respirar o hinchazón de la cara o la lengua, acuda al médico **inmediatamente**. **Estos síntomas pueden indicar que ha desarrollado alergia a Ruconest.**

Durante el tratamiento con Ruconest pueden aparecer algunos efectos secundarios:
Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- Náuseas

Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas

- Dolor abdominal, diarrea
- Sensación de hormigueo, pinchazos o entumecimiento en la boca
- Dolor de cabeza, mareo
- Disminución del sentido del tacto o la sensibilidad en la piel o las extremidades
- Irritación de garganta
- Urticaria (habones)
- Hinchazón de las orejas o de la zona alrededor de las orejas
- Shock alérgico

Frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles.

- Reacciones de hipersensibilidad

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Ruconest

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y en la etiqueta del vial después de CAD/EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Ruconest se debe disolver en agua para preparaciones inyectables antes de su administración por un profesional sanitario.

Una vez reconstituido, el producto debe utilizarse de inmediato.

No utilice este medicamento si observa que la solución contiene partículas o si la solución está descolorida.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Ruconest

El principio activo es conestat alfa. Un vial contiene 2100 unidades (U) de conestat alfa. Esto equivale a 2100 unidades por 14 ml después de la reconstitución, o a una concentración de 150 unidades/ml.

Los demás componentes son sacarosa, citrato de sodio (E331) y ácido cítrico.

Aspecto del producto y contenido del envase

Ruconest se presenta en un único vial de vidrio que contiene un polvo blanco a blanquecino para solución inyectable. Después de la disolución del polvo en agua para preparaciones inyectables, la solución es transparente e incolora.

Ruconest se suministra en una caja que contiene un vial.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de la autorización de comercialización:

Pharming Group N.V.

Darwinweg 24

2333 CR Leiden

Países Bajos

Responsable de la fabricación:

Pharming Technologies B.V.

Darwinweg 24

2333 CR Leiden

Países Bajos

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu/>.

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Posología

Peso corporal hasta 84 kg

- Una inyección intravenosa de 50 U/kg de peso corporal.

Peso corporal de 84 kg o mayor

- Una inyección intravenosa de 4200 U (dos viales).

En la mayor parte de los casos, una sola inyección de Ruconest es suficiente para el tratamiento de una crisis aguda de angioedema.

Si la respuesta clínica es insuficiente, podrá administrarse una segunda dosis (50 U/kg de peso corporal hasta 4200 U).

No se podrán administrar más de dos dosis en un plazo de 24 horas.

Cálculo de la dosis

Determinar el peso corporal del paciente.

Peso corporal hasta 84 kg

- En los pacientes de hasta 84 kg de peso, el volumen de administración necesario se calculará con la siguiente fórmula:

$$\text{Volumen a administrar (ml)} = \frac{\text{Peso corporal (kg)} \times 50 \text{ (U/kg)}}{150 \text{ (U/ml)}} = \frac{\text{Peso corporal (kg)}}{3}$$

Peso corporal de 84 kg o mayor

- En los pacientes de 84 kg o superior, el volumen de administración necesario es de 28 ml, equivalente a 4200 U (2 viales).

Reconstituya **cada vial** con 14 ml de agua para preparaciones inyectables (ver sección Reconstitución más adelante).

La solución reconstituida en cada vial contiene 2100 U de conestat alfa a 150 U/ml.

El volumen necesario de la solución reconstituida se debe administrar mediante inyección intravenosa lenta durante aproximadamente 5 minutos.

PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN Y OTRAS MANIPULACIONES

Cada vial de Ruconest es para un solo uso.

Se utilizará una técnica aséptica para la reconstitución, la combinación y la mezcla de soluciones.

Reconstitución

Cada vial de Ruconest (2100 U) se debe reconstituir con 14 ml de agua para preparaciones inyectables. El agua para preparaciones inyectables se debe añadir lentamente para evitar un impacto fuerte en el polvo y mezclar suavemente para minimizar la formación de espuma. La solución reconstituida en cada vial contiene 2100 U de conestat alfa, equivalente a 150 U/ml, y es transparente e incolora.

La solución reconstituida en cada vial se debe examinar en busca de partículas y cambios de color. No se debe utilizar una solución que presente partículas o cambios de color. Este medicamento se debe utilizar de inmediato.

Cualquier medicamento no usado o material de desecho se deben eliminar de acuerdo con los requisitos locales.

Prospecto: información para el paciente

Ruconest 2100 unidades de polvo y disolvente para solución inyectable conestat alfa

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Ruconest y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Ruconest
3. Cómo usar Ruconest
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Ruconest
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Ruconest y para qué se utiliza

Ruconest contiene conestat alfa como principio activo. El conestat alfa es una forma recombinante (no hemoderivada) del inhibidor de C1 humano (rhC1-INH).

Ruconest debe ser usado por adultos, adolescentes y niños (a partir de 2 años) con un trastorno sanguíneo hereditario raro que se denomina angioedema hereditario (AEH). Estos pacientes presentan escasez de la proteína inhibidora de C1 en su sangre, lo cual puede provocar episodios repetidos de hinchazón, dolor en el abdomen, dificultad para respirar y otros síntomas.

La administración de Ruconest resuelve la escasez de inhibidor de C1 y permite una reducción de los síntomas de las crisis agudas de AEH.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Ruconest

No use Ruconest

- Si es o se considera alérgico a los conejos.
- Si es alérgico a conestat alfa o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a usar Ruconest.

Si experimenta reacciones alérgicas, como habones, exantema, picor, mareo, sibilancias, dificultad para respirar o hinchazón de la lengua tras la administración de Ruconest, solicite asistencia médica de emergencia para que se traten urgentemente los síntomas de la reacción alérgica.

Antes de iniciar el tratamiento con Ruconest es importante que informe a su médico si tiene, o ha tenido, problemas de coagulación sanguínea (eventos trombóticos). Si este es su caso, se le someterá a una vigilancia estrecha.

Las reacciones de hipersensibilidad no se pueden descartar y pueden presentarse con síntomas

parecidos a los ataques de angioedema.

Niños y adolescentes

No administre este medicamento a niños menores de 2 años. Ruconest no ha sido estudiado en niños menores de 5 años. Su médico determinará si el tratamiento con Ruconest es apropiado para su hijo. Se requiere supervisión adicional de su hijo para detectar síntomas de reacciones alérgicas durante y después de la administración.

Uso de Ruconest con otros medicamentos

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Si recibe activador tisular del plasminógeno como tratamiento agudo para la prevención de coágulos sanguíneos (tratamiento anticoagulante), no debe usar Ruconest al mismo tiempo.

Embarazo y lactancia

No se recomienda administrar Ruconest durante el embarazo o la lactancia.

Si tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar Ruconest.

Conducción y uso de máquinas

No conduzca ni maneje máquinas si se siente mareado o le duele la cabeza después de utilizar Ruconest.

Ruconest contiene sodio (19,5 mg por vial)

Los pacientes con dietas pobres en sodio deben tener en cuenta que este medicamento contiene 19,5 mg de sodio por vial.

3. Cómo usar Ruconest

El tratamiento con Ruconest lo iniciará un médico especializado en el diagnóstico y tratamiento de angioedema hereditario.

Ruconest debe ser administrado por un profesional sanitario hasta que usted o su cuidador hayan recibido la formación necesaria y sean capaces de administrar Ruconest.

Use siempre este medicamento exactamente como se describe en este prospecto o según las indicaciones de su médico o enfermero. Consulte siempre a su médico o enfermero en caso de duda.

Ruconest se administra en una vena durante aproximadamente 5 minutos. Su dosis tendrá efecto en función de su peso corporal.

La mayor parte de las veces basta con una dosis. Podría administrarse una dosis adicional si sus síntomas no mejoran después de 120 minutos (para adultos y adolescentes) o 60 minutos (para niños). No se podrán administrar más de dos dosis, calculadas según el paso 7, en un plazo de 24 horas.

Usted o su cuidador pueden inyectar Ruconest solo después de recibir las instrucciones adecuadas y la formación necesaria por parte de su médico o enfermero.

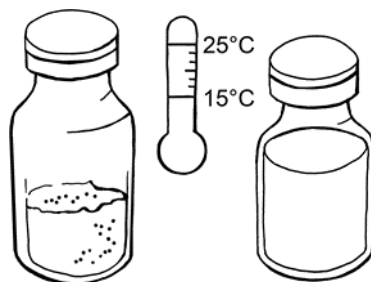
Instrucciones de uso

No mezcle ni administre Ruconest con otros medicamentos o soluciones. A continuación se describe cómo se debe preparar y administrar la solución Ruconest.

Antes de empezar

- Asegúrese de que el envase está íntegro y contiene todos los componentes especificados en la sección 6 de este prospecto.
- Además del envase, se requiere lo siguiente:

- Un torniquete
- Esparadrapo para sujetar la aguja
- Inspeccione los viales y otros componentes.
 - Todos los viales deben estar precintados con una tapa de plástico y un tapón de aluminio sin daños visibles, como grietas en el vidrio.
 - Compruebe la fecha de caducidad. No use ningún componente del kit después de la fecha de caducidad indicada en el embalaje exterior grande.
En una sola caja, los distintos componentes pueden tener fechas de caducidad diferentes. La fecha de caducidad del embalaje exterior refleja la fecha del componente con el período de validez menor.
- Espere hasta que el número de viales de polvo y disolvente requeridos según el paso 1 alcancen la temperatura ambiente.



Preparación de la solución

Paso 1: Limpieza y otros requisitos

- Lávese bien las manos.
- Coloque los viales de polvo y disolvente requeridos en una superficie plana y limpia.
 - Peso corporal de 42 kg o menos: 1 vial de polvo y 1 vial de disolvente
 - Peso corporal superior a 42 kg: 2 viales de polvo y 2 viales de disolvente
- Coloque los adaptadores de viales en la superficie de trabajo. No retire el envase de los adaptadores.
 - 2 adaptadores para un vial de polvo y 1 vial de disolvente
 - 4 adaptadores para 2 viales de polvo y 2 viales de disolvente
- Coloque las jeringas en la superficie de trabajo. No retire el envase de las jeringas.
 - 1 jeringa para 1 vial de polvo y 1 vial de disolvente
 - 2 jeringas para 2 viales de polvo y 2 viales de disolvente

Paso 2: Desinfección de los tapones de los viales

- Retire el tapón a presión de plástico de los viales de polvo y disolvente.
- Use una toallita con alcohol para desinfectar todos los tapones de los viales y espere como mínimo 30 segundos hasta que los tapones se hayan secado.

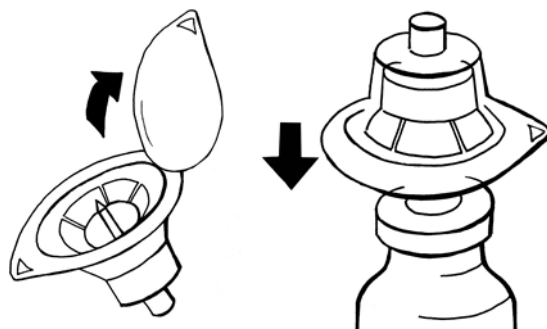


- Después de la desinfección, no toque los tapones con las manos ni ningún objeto.

Paso 3: Montaje de los adaptadores en los viales

- Sujete un adaptador envasado con una mano y retire la tapa. El adaptador debe permanecer en su envase de plástico.
- Coloque el adaptador en un vial de polvo y perfora el tapón hasta que se acople al cuello del

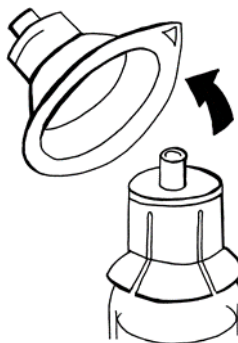
vial.



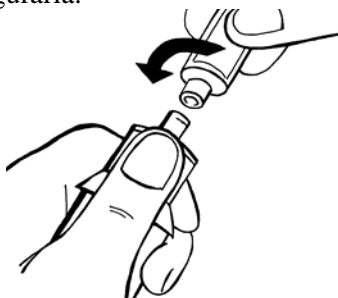
- Deje el envase del adaptador hasta que conecte la jeringa según los pasos 4 y 5.
- Repita los pasos anteriores para montar un adaptador en el vial de disolvente. Todos los adaptadores suministrados en el envase son idénticos.
- Si necesita usar un segundo vial de polvo y disolvente, repita los pasos anteriores.

Paso 4: Extracción de disolvente

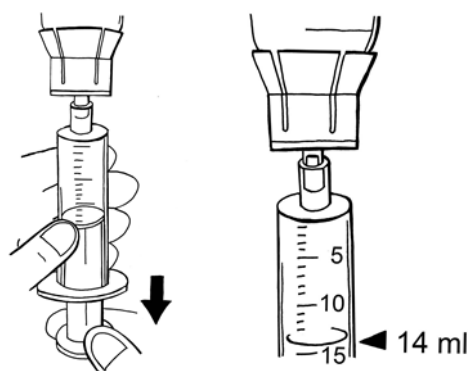
- Extraiga una jeringa estéril de su envase.
- Retire el envase del adaptador del vial de disolvente.



- Sujete el adaptador con una mano. Con la otra mano, acople la jeringa y gírela hacia la izquierda hasta que se detenga para asegurarla.



- Invierta por completo el vial de disolvente junto con el adaptador y la jeringa. Mientras lo mantiene en posición vertical, inyecte lentamente 14 ml de disolvente. Si se forman burbujas, debe minimizarlas en la medida de lo posible. Para ello, dé un ligero toque en la jeringa y ejerza una ligera presión empujando el émbolo en la jeringa. Siga llenando la jeringa hasta alcanzar los 14 ml de disolvente.



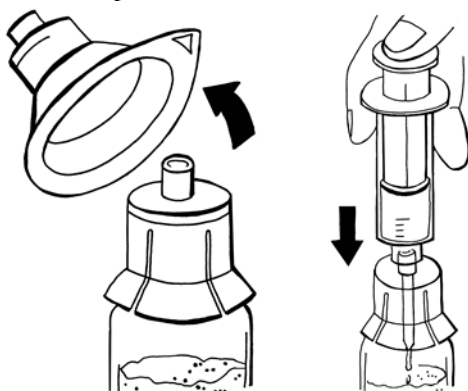
- Para desconectar la jeringa del adaptador, gire hacia la izquierda.



- Deje el resto del disolvente en el vial y deseche el vial.
- Coloque la jeringa en la superficie de trabajo y procure no tocar la superficie ni ningún otro objeto con la punta de la jeringa.

Paso 5: Adición de disolvente al polvo y disolución

- Retire el envase del adaptador del vial de polvo.
- Tome la jeringa con disolvente que ha preparado en el paso 4.
- Sujete el adaptador con la otra mano y acople la jeringa. Para sujetar bien la jeringa, gírela hacia la derecha hasta que se detenga.
- Presione el disolvente lentamente con un solo movimiento para introducirlo en el vial de polvo y minimizar así la formación de espuma.



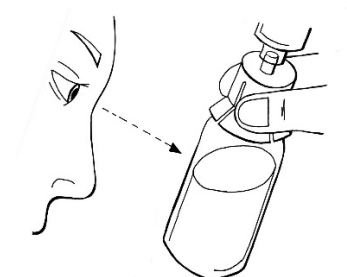
- Deje la jeringa en el adaptador y gire con cuidado el vial durante aproximadamente medio minuto. No lo agite. Después de darle vueltas, deje el vial en la superficie durante varios minutos hasta que la solución sea transparente. Si hay polvo no disuelto, repita el procedimiento.



- Repita los pasos 4 y 5 si necesita preparar una segunda solución.

Paso 6: Comprobación de soluciones preparadas

- Compruebe si el polvo de los viales se ha disuelto por completo y si el émbolo está en el fondo de la jeringa.
- Una vez disuelto el polvo, la solución debe ser transparente e incolora.
- No use la solución preparada si está turbia, contiene partículas o ha cambiado de color. Informe al profesional sanitario en este caso. Es aceptable la formación de espuma en pequeñas cantidades.

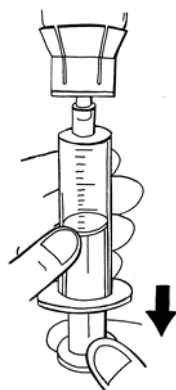


Paso 7: Extracción de la solución preparada

- Calcule los milímetros de solución preparada que se van a inyectar.

Peso corporal	Mililitros de solución preparada que se van a inyectar
Inferior a 84 kg	Peso corporal en kg dividido por tres
84 kg y superior	28 ml

- Inyecte el volumen de solución preparada mientras mantiene la jeringa en posición vertical. Si ha preparado:
 - un vial con solución, extraiga el volumen calculado
 - dos viales y su peso corporal es inferior a 84 kg, extraiga una cantidad similar:
 - a) 14 ml del primer vial
 - b) del segundo vial, la diferencia entre el volumen calculado y los 14 ml del primer vial
 - dos viales y su peso corporal es de 84 kg o más, extraiga 14 ml de cada vial en cada jeringa
- Si se forman burbujas, debe minimizarlas en la medida de lo posible. Para ello, dé un ligero toque en la jeringa y ejerza una ligera presión empujando el émbolo en la jeringa. Siga llenando la jeringa hasta alcanzar el volumen requerido.



- No supere en ningún caso el volumen de 14 ml por jeringa.
- Para soltar la jeringa, gírela hacia la izquierda y deseche los viales junto con el adaptador.
- Coloque la jeringa en la superficie de trabajo y procure no tocar la superficie ni ningún otro objeto con la punta de la jeringa.

Paso 8: Comprobación de jeringas preparadas

- Vuelva a comprobar si el volumen de las jeringas preparadas en el paso 7 es correcto.

Administración en una vena

Es muy importante que la solución preparada se inyecte directamente en una vena y no en una arteria o en el tejido circundante.

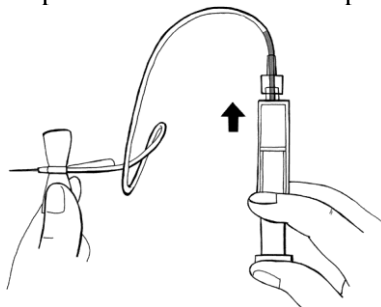
Injecte la solución Ruconest de inmediato tras la preparación, preferiblemente sentado.

Paso 9: Componentes requeridos

- Compruebe si todos los componentes necesarios se encuentran en la superficie de trabajo:
 - 1 o 2 jeringas con la solución preparada
 - 1 equipo de perfusión con una aguja de 25 G
 - 1 toallita con alcohol
 - 1 gasa no tejido estéril
 - 1 esparadrapo autoadhesivo
 - 1 torniquete
 - 1 esparadrapo para sujetar la aguja

Paso 10: Preparación del equipo de perfusión

- Retire el tapón de rosca del extremo del equipo de perfusión. Este es el extremo sin aguja.
- Sujete este extremo con una mano, acople la punta de la jeringa y asegúrela girando hacia la derecha hasta que se detenga.
- Sostenga la jeringa con la punta hacia arriba. Presione ligeramente el émbolo de la jeringa para llenar con cuidado el equipo de perfusión con la solución preparada.



- Compruebe que no haya aire en la jeringa, el tubo de perfusión o la aguja.

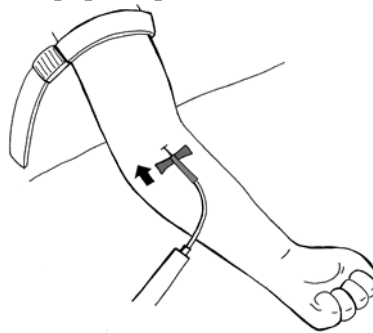
Paso 11: Preparación del punto de inyección

- Coloque el tornique sobre el punto de inyección, preferiblemente en la parte central de la parte superior del brazo. Apriete para comprimir la vena. Puede lograr este efecto apretando el puño.
- Palpe con la otra mano la vena adecuada.
- Desinfecte bien el punto de inyección con una toallita con alcohol y deje que la piel se seque.

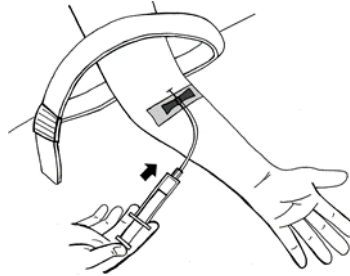


Paso 12: Administración de la solución preparada

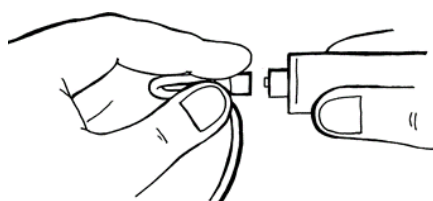
- Retire la funda de la aguja.
- Inserte con cuidado la aguja del equipo de perfusión, en el ángulo más plano posible, en la vena.



- Sujete la aguja con el esparadrapo, aproximadamente 7 cm de largo, sobre las aletas de la aguja.
- Tire hacia atrás con cuidado y ligeramente del émbolo de la jeringa hasta ver entrar la sangre en el tubo para asegurarse de que la aguja está en la vena.
- Suelte el torniquete.
- Si no hay sangre en el tubo, retire la aguja, repita todos los pasos desde el paso 11 y vuelva a colocar la aguja.
- Si hay sangre, inyecte con cuidado la solución en la vena, como se muestra en la imagen. Inyecte durante 5 minutos aproximadamente.



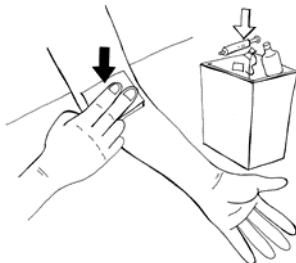
- Si ha preparado dos jeringas:
 - Doble el tubo cerca del conector del equipo de perfusión para evitar la inversión del flujo.
 - Desenrosque la jeringa vacía del equipo de perfusión y cámbiela de inmediato por la segunda jeringa.



- Despliegue el tubo e inyecte con cuidado esta solución de forma similar a la primera jeringa.

Paso 13: Después de la administración

- Retire con cuidado el esparadrapo que sujeta la aguja y retire la aguja de la vena.
- Justo después de retirar la aguja, **presione** la gasa estéril sobre el punto de inyección durante unos minutos para reducir el sangrado.



- A continuación, coloque el esparadrapo autoadhesivo en el punto de inyección.
- Pliegue la funda de protección amarilla sobre la aguja.
- Deseche de forma segura el equipo de perfusión usado con la aguja, la solución no usada, la jeringa y el vial vacío en un contenedor de residuos apropiado, ya que estos materiales pueden provocar lesiones si no se desechan correctamente. No reutilice el equipo.

Paso 14: Documentación de la administración

Registre lo siguiente (por ejemplo, en su diario):

- Fecha y hora de administración
- Número de lote impreso en la etiqueta del vial de polvo

Si usa más Ruconest del que debe

Póngase en contacto con su médico o con el hospital más próximo.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Si sus síntomas empeoran y/o presenta exantema, hormigueo, dificultad para respirar o hinchazón de la cara o la lengua, acuda al médico **inmediatamente**. **Estos síntomas pueden indicar que ha desarrollado alergia a Ruconest.**

Durante el tratamiento con Ruconest pueden aparecer algunos efectos secundarios:

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- Náuseas

Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas

- Dolor abdominal, diarrea
- Sensación de hormigueo, pinchazos o entumecimiento de la boca
- Dolor de cabeza, mareo
- Disminución del sentido del tacto o la sensibilidad en la piel o las extremidades
- Irritación de garganta
- Urticaria (habones)
- Hinchazón de las orejas o de la zona alrededor de las orejas
- Shock alérgico

Frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles.

- Reacciones de hipersensibilidad

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el **Apéndice V**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Ruconest

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y en la etiqueta del vial después de CAD/EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Conservar el vial de polvo en la caja del vial para protegerlo de la luz.

Antes de administrar Ruconest, se debe disolver en el disolvente incluido en el envase (ver sección 3).

Una vez reconstituido, el producto se debe utilizar de inmediato.

No utilice este medicamento si, tras la disolución, observa que la solución contiene partículas o si la solución está descolorida. La formación de espuma es aceptable en pequeñas cantidades.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Ruconest

Vial de polvo:

- El principio activo es conestat alfa. Un vial de polvo contiene 2100 unidades (U) de conestat alfa. Esto equivale a 2100 unidades por 14 ml después de la reconstitución, o a una concentración de 150 unidades/ml.
- Los demás componentes son sacarosa, citrato de sodio (E331) y ácido cítrico.

Vial de disolvente:

- El ingrediente del disolvente es agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

Ruconest se presenta en un único vial de vidrio que contiene un polvo blanco a blanquecino para solución inyectable además de un vial de vidrio con un disolvente incoloro transparente para disolver el polvo. Después de la disolución del polvo en agua para preparaciones inyectables, la solución es transparente e incolora.

Ruconest se suministra como un kit en una caja que contiene:

- 1 vial de 2100 U de polvo
- 1 vial de 20 ml de disolvente
- 2 adaptadores de viales
- 1 jeringa
- 1 equipo de perfusión con tubo de 35 cm y aguja de 25 G
- 2 toallitas con alcohol
- 1 gasa no tejido estéril
- 1 esparadrapo autoadhesivo

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de la autorización de comercialización:

Pharming Group N.V.

Darwinweg 24

2333 CR Leiden

Países Bajos

Responsable de la fabricación:

Pharming Technologies B.V.

Darwinweg 24

2333 CR Leiden

Países Bajos

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu/>.

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Posología

Peso corporal hasta 84 kg

- Una inyección intravenosa de 50 U/kg de peso corporal.

Peso corporal de 84 kg o mayor

- Una inyección intravenosa de 4.200 U (dos viales).

En la mayor parte de los casos, una sola inyección de Ruconest es suficiente para el tratamiento de una crisis aguda de angioedema.

Si la respuesta clínica es insuficiente, podrá administrarse una segunda dosis (50 U/kg de peso corporal hasta 4200 U).

No se podrán administrar más de dos dosis en un plazo de 24 horas.

Cálculo de la dosis

Determinar el peso corporal del paciente.

Peso corporal hasta 84 kg

- En los pacientes de hasta 84 kg de peso, el volumen de administración necesario se calculará con la siguiente fórmula:

$$\text{Volumen a administrar (ml)} = \frac{\text{Peso corporal (kg)} \times 50 \text{ (U/kg)}}{150 \text{ (U/ml)}} = \frac{\text{Peso corporal (kg)}}{3}$$

Peso corporal de 84 kg o mayor

- En los pacientes de 84 kg o superior, el volumen de administración necesario es de 28 ml, equivalente a 4.200 U (2 viales).

Reconstituya **cada vial** con 14 ml de agua para preparaciones inyectables (ver sección Reconstitución más adelante).

La solución reconstituida en cada vial contiene 2.100 U de conestat alfa a 150 U/ml.

El volumen necesario de la solución reconstituida se debe administrar mediante inyección intravenosa lenta durante aproximadamente 5 minutos.

PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN Y OTRAS MANIPULACIONES

Preparación y manipulación

Cada vial de Ruconest es para un solo uso.

Ruconest se debe administrar por vía intravenosa después de la reconstitución con agua para preparaciones inyectables. Se utilizará una técnica aséptica para la reconstitución, la combinación y la mezcla de soluciones.

Reconstitución

1. Cada vial de Ruconest (2100 U) se debe reconstituir con 14 ml de agua para preparaciones inyectables.
2. Desinfecte los tapones de caucho de los viales de polvo y disolvente, y coloque un adaptador de viales en cada vial de disolvente y polvo para acoplarlo al cuello del vial.
3. Conecte la jeringa al adaptador del vial de disolvente y gírela hacia la derecha hasta acoplarla. Para soltar la jeringa del adaptador, gírela hacia la izquierda y deseche el vial junto con el adaptador.
4. Conecte la jeringa con disolvente al adaptador del vial de polvo y gírela hacia la derecha hasta acoplarla. El disolvente se debe añadir lentamente para evitar un impacto fuerte en el polvo y mezclar suavemente para minimizar la formación de espuma en la solución. Deje la jeringa en el adaptador. Repita los pasos 3 y 4 si necesita preparar una segunda solución (esto requiere un segundo envase).
5. La solución reconstituida contiene 150 U/ml de conestat alfa y es una solución incolora transparente. La solución reconstituida en cada vial se debe examinar en busca de partículas y cambios de color. No se debe utilizar una solución que presente partículas o cambios de color. Es aceptable la formación de pequeñas cantidades de espuma. Este medicamento se debe utilizar inmediatamente.

Administración

1. Inyecte el volumen requerido de la solución preparada. No supere en ningún caso 14 ml por jeringa. Para soltar la jeringa, gire hacia la derecha y deseche el vial junto con el adaptador.
2. Acople el equipo de perfusión a la jeringa y gire hacia la derecha para bloquearlo. Sujete la jeringa con la punta hacia arriba y presione ligeramente el émbolo para llenar de solución el equipo de perfusión.
3. Desinfecte el punto de inyección con una toallita con alcohol. Retire la funda de la aguja del equipo de perfusión e introduzca con cuidado la aguja en la vena.
4. Asegúrese de soltar el torniquete. Inyecte con cuidado la solución en la vena (durante 5 minutos aproximadamente).
5. En caso de preparar dos jeringas, doble el tubo para evitar la inversión del flujo, desenrosque la jeringa vacía del equipo de perfusión (hacia la izquierda) y sustitúyala de inmediato por la segunda jeringa. Inyecte con cuidado la solución de la segunda jeringa.

Eliminación

Elimine de forma segura el equipo de perfusión usado con la aguja, la solución no usada, la jeringa y el vial vacío en un contenedor de residuos médicos apropiado, ya que estos materiales pueden provocar lesiones si no se desechan correctamente. No reutilice el equipo.