

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Ruconest 2100 Einheiten Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Eine Durchstechflasche enthält 2100 Einheiten Conestat alfa. Dies entspricht 2100 Einheiten in 14 ml nach Rekonstitution oder einer Konzentration von 150 Einheiten/ml.

Conestat alfa ist das rekombinante Analogon des humanen C1-Esterase-Inhibitors (rhC1INH) und wird durch rekombinante DNA-Technologie in der Milch transgener Kaninchen produziert.

1 Einheit Conestat-alfa-Aktivität entspricht der C1-Esterase-hemmenden Aktivität in 1 ml gepooltem Normalplasma.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Durchstechflasche Ruconest enthält etwa 19,5 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.

Weißes bis gebrochen weißes Pulver.

**4. KLINISCHE ANGABEN****4.1 Anwendungsgebiete**

Ruconest wird zur Behandlung von akuten Angioödem-Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen mit hereditärem Angioödem (HAE) aufgrund eines C1-Esterase-Inhibitor-mangels angewendet.

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Die Behandlung mit Ruconest sollte unter der Anleitung und Aufsicht eines Arztes eingeleitet werden, der Erfahrung in der Diagnose und Behandlung des hereditären Angioödems hat.

Dosierung

– *Körpergewicht bis 84 kg*

Eine intravenöse Injektion von 50 Einheiten pro Kilogramm Körpergewicht.

– *Körpergewicht ab 84 kg*

Eine intravenöse Injektion von 4200 Einheiten (zwei Durchstechflaschen).

In den meisten Fällen reicht eine Einzeldosis von Ruconest aus, um einen akuten Angioödem-Anfall zu behandeln.

Bei unzureichendem klinischen Ansprechen kann eine zusätzliche Dosis (50 E/kg, bis zu 4200 E) verabreicht werden (siehe Abschnitt 5.1).

Es sollten nicht mehr als zwei Dosen innerhalb von 24 Stunden verabreicht werden.

Dosisberechnung

Das Körpergewicht des Patienten ist zu ermitteln.

– *Körpergewicht bis 84 kg*

Für Patienten bis 84 kg Körpergewicht wird die zu verabreichende Menge nach der folgenden Formel berechnet:

Zu verabreichende Menge (ml)

$$= \frac{\text{Körpergewicht (kg)} \times 50 \text{ (E/kg)}}{150 \text{ (E/ml)}}$$

$$= \frac{\text{Körpergewicht (kg)}}{3}$$

– *Körpergewicht ab 84 kg*

Für Patienten ab 84 kg Körpergewicht beträgt die zu verabreichende Menge 28 ml, entsprechend 4200 E (2 Durchstechflaschen).

*Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ruconest bei Kindern im Alter von 0 bis 12 Jahren sind bisher noch nicht erwiesen.

*Ältere Menschen (≥ 65 Jahre)*

Die Daten bei Patienten im Alter von über 65 Jahren sind begrenzt.

Es gibt keinen Grund zu der Annahme, dass Patienten im Alter von über 65 Jahren anders auf Ruconest ansprechen.

*Nierenfunktionsstörung*

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich, da Conestat alfa keiner renalen Clearance unterliegt.

*Leberfunktionsstörung*

Es gibt keine klinischen Erfahrungen mit Ruconest bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion. Eine Leberfunktionsstörung kann die Plasmahalbwertszeit von Conestat alfa verlängern; dies wird jedoch nicht als klinisch relevant betrachtet. Es kann keine Empfehlung zu einer Dosisanpassung gegeben werden.

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung.

Ruconest sollte von medizinischem Fachpersonal verabreicht werden.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Die erforderliche Menge der rekonstituierten Lösung ist als langsame intravenöse Injektion über etwa 5 Minuten zu verabreichen.

**4.3 Gegenanzeigen**

- Bekannte oder vermutete Allergie gegen Kaninchen (siehe Abschnitt 4.4)
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Conestat alfa wird aus Milch von transgenen Kaninchen gewonnen und enthält Spuren von Kaninchenprotein. Vor Beginn der Behandlung mit Ruconest sollten die Patienten zu einer früheren Exposition gegenüber Kaninchen und zu Anzeichen und Symptomen, die auf eine allergische Reaktion hindeuten, befragt werden.

Überempfindlichkeitsreaktionen können nicht ausgeschlossen werden.

Die Patienten müssen während des Verabreichungszeitraums engmaschig überwacht und sorgfältig auf Symptome einer Überempfindlichkeit beobachtet werden. Die Patienten sollten über die Frühzeichen von Überempfindlichkeitsreaktionen wie Quaddeln, generalisierte Urtikaria, Engegefühl in

der Brust, Giemen, Blutdruckabfall und Anaphylaxie informiert werden. Falls diese Symptome nach der Verabreichung auftreten, sollten die Patienten unverzüglich ihren Arzt darauf aufmerksam machen.

Im Falle einer anaphylaktischen Reaktion oder eines Schocks muss eine entsprechende medizinische Notfallbehandlung durchgeführt werden.

Obwohl eine Kreuzreaktivität zwischen Kuhmilch und Kaninchenmilch für unwahrscheinlich erachtet wird, kann die Möglichkeit einer solchen Kreuzreaktivität bei einem Patienten mit nachgewiesener klinischer Allergie gegen Kuhmilch nicht ausgeschlossen werden, und der Patient sollte nach der Verabreichung von Ruconest auf Zeichen und Symptome einer Überempfindlichkeitsreaktion beobachtet werden. Patienten mit einer Kuhmilch-Allergie sollten informiert werden, dass Sie eventuell auf Ruconest ebenfalls allergisch reagieren könnten. Ein Haut-Pricktest kann durchgeführt werden, um eine Kreuzreaktivität zwischen Kuhmilch und Kaninchenmilch auszuschließen.

Natrium

Jede Durchstechflasche Ruconest enthält 19,5 mg Natrium. Dies muss bei Patienten, die eine kontrollierte Natriumdiät einhalten müssen, berücksichtigt werden.

**4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

In der wissenschaftlichen Literatur gibt es Hinweise auf eine Wechselwirkung zwischen dem Gewebeplasminogenaktivator (tPA) und C1INH-haltigen Arzneimitteln. Ruconest sollte nicht gleichzeitig mit tPA verabreicht werden.

**4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Ruconest bei schwangeren und stillenden Frauen vor.

In einer tierexperimentellen Studie wurde eine Reproduktionstoxizität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Ruconest während der Schwangerschaft oder Stillzeit wird nicht empfohlen, es sei denn, der behandelnde Arzt schätzt den Nutzen höher ein als die möglichen Risiken.

Fertilität

Es liegen keine Daten über die Auswirkungen von Ruconest auf die männliche oder weibliche Fertilität vor.

**4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Aufgrund der bekannten Pharmakologie und des Nebenwirkungsprofils von Ruconest sind keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen zu erwarten. Nach der Anwendung von Ruconest wurden jedoch Kopfschmerzen oder Schwindel beobachtet; beides kann aber auch infolge eines HAE-Anfalls auftreten. Die Patienten

sollten darauf hingewiesen werden, sich nicht an das Steuer eines Fahrzeugs zu setzen und keine Maschinen zu bedienen, wenn Kopfschmerzen oder Schwindel auftreten.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Unbedenklichkeitsprofils  
In klinischen Prüfungen mit Ruconest wurde ein Fall von Überempfindlichkeit beobachtet. Die häufigste Nebenwirkung, die nach der Anwendung von Ruconest beobachtet wurde, waren Kopfschmerzen.

Tabellarische Zusammenstellungen von Nebenwirkungen

Die klinischen Erfahrungen, die die Sicherheit von Ruconest belegen, umfassen 300 Verabreichungen (83 Verabreichungen an gesunde Probanden oder asymptomatische HAE-Patienten und 217 Verabreichungen an 119 HAE-Patienten). In der nebenstehenden Tabelle sind alle Nebenwirkungen aufgelistet, die in den sechs Therapiestudien innerhalb von 7 Tagen nach der Behandlung mit Ruconest auftraten. Die Nebenwirkungen waren zumeist leicht bis mittelschwer. Die Inzidenz der Nebenwirkungen war in allen Dosisgruppen etwa gleich und stieg nach wiederholten Verabreichungen nicht.

Die Häufigkeit der rechts aufgeführten Nebenwirkungen wird folgendermaßen angegeben:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ),  
Häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ),  
Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ),  
Selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ),  
Sehr selten ( $< 1/10.000$ ),  
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle oben

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Str. 51-59, 63225 Langen, Tel: +49 6103 77 0, Fax: +49 6103 77 1234, Website: [www.pei.de](http://www.pei.de) anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

Es liegen keine klinischen Daten zu Überdosierungen vor.

### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

#### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Hämatologika, Mittel zur Behandlung des hereditären Angioödems, ATC-Code: B06AC04.

Das Plasmaprotein C1INH ist der Hauptregulator der *in vivo*-Aktivierung des Kontakt- und des Komplementsystems. HAE-Patienten haben einen heterozygoten Mangel des Plasmaproteins C1INH. Deshalb kön-

	Nebenwirkungen	
	Häufig	Gelegentlich
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Vertigo Parästhesie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Rachenreizung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Diarrhö Übelkeit Abdominale Beschwerden Orale Parästhesie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Urtikaria
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Schwellung

nen sie an einer unkontrollierten Aktivierung des Kontakt- und des Komplementsystems mit Bildung von Entzündungsmediatoren leiden, die sich klinisch in Form von akuten Angioödem-Anfällen manifestiert.

Conestat alfa, ein rekombinanter Inhibitor der humanen Komplementkomponente-1-(C1-)Esterase (rhC1INH), ist ein Analogon des humanen C1INH und wird aus der Milch von Kaninchen, die das für den humanen C1INH codierende Gen exprimieren, gewonnen. Die Aminosäuresequenz von Conestat alfa ist identisch mit der des endogenen C1INH.

C1INH übt eine hemmende Wirkung auf verschiedene Proteasen (Zielproteasen) des Kontakt- und des Komplementsystems aus. Die Wirkung von Conestat alfa auf die folgenden Zielproteasen wurde *in vitro* untersucht: aktiviertes C1s, Kallikrein, Faktor XIIa und Faktor XIa. Die Inhibitionskinetik war vergleichbar mit der von aus Plasma gewonnenem humanen C1INH.

Die Komplementkomponente (Protein) C4 ist ein Substrat für aktiviertes C1s. Patienten mit HAE haben niedrige Spiegel von C4 im Blutkreislauf. Wie für den aus Plasma gewonnenen C1INH zeigen die pharmakodynamischen Wirkungen von Conestat alfa auf C4 bei einer Plasma-C1INH-Aktivität über 0,7 E/ml, der unteren Grenze des Normalbereichs, eine dosisabhängige Wiederherstellung der Komplementhomöostase bei HAE-Patienten. Bei HAE-Patienten erhöht Ruconest in einer Dosis von 50 E/kg die Plasma-C1INH-Aktivität für etwa 2 Stunden auf über 0,7 E/ml (siehe Abschnitt 5.2).

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ruconest bei der Behandlung von akuten Angioödem-Anfällen bei Patienten mit HAE wurde in zwei doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten und vier offenen klinischen Studien untersucht. Die in den klinischen Studien geprüften Dosen reichten von einer Durchstechflasche mit 2100 E (entsprechend 18–40 E/kg) bis zu 50 und 100 E/kg. Die Wirksamkeit von Ruconest bei der Behandlung von akuten Angioödem-Anfällen wurde durch eine signifikant kürzere Zeit bis zum Beginn der Linderung der Symptome und bis zu minimalen Symptomen sowie wenige Fälle von Therapieversagen belegt. Die Tabelle auf Seite 3 zeigt die Ergebnisse (primäre und

sekundäre Endpunkte) der beiden randomisierten, kontrollierten Studien.

Die Ergebnisse der offenen Studien stimmen mit den obigen Befunden überein und sprechen für die wiederholte Anwendung von Ruconest zur Behandlung nachfolgender Angioödem-Anfälle.

In den randomisierten, kontrollierten Studien begann bei 39/41 Patienten (95 %), die mit Ruconest behandelt wurden, die Linderung der Symptome innerhalb von 4 Stunden. In einer offenen Studie begann bei 114/119 Anfällen (95 %), die mit einer Einzeldosis von 50 E/kg behandelt wurden, die Linderung der Symptome innerhalb von 4 Stunden. Eine zusätzliche Dosis von 50 E/kg wurde bei 13/133 Anfällen (10 %) verabreicht.

#### Kinder und Jugendliche

Neun jugendliche HAE-Patienten (im Alter von 13 bis 17 Jahren) wurden in 26 akuten Angioödem-Anfällen mit 50 E/kg behandelt, und 7 Jugendliche (im Alter von 16 bis 17 Jahren) wurden in 24 akuten Angioödem-Anfällen mit 2100 E behandelt. Die Wirksamkeit und Sicherheit bei jugendlichen Patienten stimmten mit der bei Erwachsenen beobachteten überein.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Ruconest eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung von akuten Angioödem-Anfällen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

#### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

##### Verteilung

Es wurden keine formalen Verteilungsstudien durchgeführt. Das Verteilungsvolumen von Conestat alfa war mit etwa 3 l vergleichbar mit dem Plasmavolumen.

##### Biotransformation und Elimination

Wie tierexperimentelle Daten zeigen, wird Conestat alfa in der Leber durch rezeptorvermittelte Endozytose mit anschließender vollständiger Hydrolyse/Abbau aus dem Blutkreislauf eliminiert.

Nach Verabreichung von Ruconest (50 E/kg) an asymptomatische HAE-Patienten wurde eine  $C_{max}$  von 1,36 E/ml beobachtet. Die Eliminationshalbwertszeit von Conestat alfa betrug etwa 2 Stunden.

Studie	Behandlung	Zeit (Minuten) bis zum Beginn der Linderung Median (95 %-KI)	Zeit (Minuten) bis zu minimalen Symptomen Median (95 %-KI)
C1-1205 RCT	100 E/kg n = 13	68 (62, 132) p = 0,001	245 (125, 270) p = 0,04
	50 E/kg n = 12	122 (72, 136) p < 0,001	247 (243, 484)
	Kochsalzlösung n = 13	258 (240, 720)	1101 (970, 1494)
C1-1304 RCT	100 E/kg n = 16	62 (40, 75) p = 0,003	480 (243, 723) p = 0,005
	Kochsalzlösung n = 16	508 (70, 720)	1440 (720, 2885)

**Elimination**

Es erfolgt keine Ausscheidung, da Conestat alfa in der Leber durch rezeptorvermittelte Endozytose mit anschließender vollständiger Hydrolyse/Abbau aus dem Blutkreislauf eliminiert wird.

**5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Basierend auf Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei Gabe einer Einzeldosis, subchronischen Toxizität über zwei Wochen und lokalen Verträglichkeit bei verschiedenen Tierarten wie Ratten, Hunden, Kaninchen und Cynomolgus-Affen lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Ein genotoxisches und karzinogenes Potenzial ist nicht zu erwarten.

In embryofetalen Studien an Ratten und Kaninchen wurden gepaarten Ratten und Kaninchen tägliche Einzeldosen von Trägerlösung oder rhC11NH von 625 E/kg/Verabreichung intravenös verabreicht. In der Studie an Ratten traten weder in der Conestat alfa noch in der Kontrollgruppe fehlgebildete Feten auf. In einer Embryotoxizitätsstudie an Kaninchen wurde bei Tieren, denen Conestat alfa verabreicht wurde, eine Zunahme der Inzidenz von fetalen Herzgefäßdefekten (1,12 % in der Behandlungsgruppe versus 0,03 % bei historischen Kontrollen) beobachtet.

**6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN****6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Sucrose  
Natriumcitrat (E331)  
Citronensäure

**6.2 Inkompatibilitäten**

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

4 Jahre.

**Rekonstituierte Lösung**

Die chemische und physikalische Gebrauchsstabilität wurde bei 5 °C–25 °C für 48 Stunden nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das rekonstituierte Arzneimittel sofort verwendet werden. Wird es nicht sofort verwendet, ist der Anwender für die Dauer der Aufbewahrung und die Lagerungsbedingungen bis zur Verwendung

verantwortlich. Normalerweise soll die rekonstituierte Lösung höchstens 24 Stunden bei 2 bis 8 °C aufbewahrt werden, es sei denn, die Rekonstitution ist unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt.

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 25 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

2100 E Conestat alfa Pulver in einer 25-ml-Durchstechflasche (Glastyp 1) mit einem Stopfen (silikonisiertes Chlorbutylgummi) und einer Bördelkappe (Aluminium und farbiger Kunststoff).

Packungsgröße: 1 Durchstechflasche.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Jede Durchstechflasche Ruconest ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt.

Die Rekonstitution, Kombination und Mischung der Lösung sollte unter aseptischen Bedingungen erfolgen.

**Rekonstitution**

Jede Durchstechflasche Ruconest (2100 E) ist mit 14 ml Wasser für Injektionszwecke zu rekonstituieren. Das Wasser für Injektionszwecke langsam zugeben, um zu starkes Aufkommen auf dem Pulver zu vermeiden, und das Produkt vorsichtig mischen, um Schaumbildung zu vermeiden. Die rekonstituierte Lösung enthält 150 E Conestat alfa pro ml und ist eine klare, farblose Lösung.

Die rekonstituierte Lösung in jeder Durchstechflasche sollte visuell auf Partikel und Verfärbung überprüft werden. Eine Lösung, die Partikel enthält oder verfärbt ist, darf nicht verwendet werden. Das Arzneimittel sollte sofort verwendet werden (siehe Abschnitt 6.3).

Es gibt keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/10/641/001

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:  
28. Oktober 2010

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 18. September 2015

**10. STAND DER INFORMATION**

Februar 2016

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur unter <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt