

BETREFT: RISICO MINIMALISATIE MATERIALEN BETREFFENDE CONESTAT ALFA VOOR VOORSCHRIJVERS EN PATIËNTEN

Geachte Heer / Mevrouw,

In overleg met het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen willen wij u graag informeren over risico minimalisatie materialen voor conestat alfa (RUCONEST®), een recombinante humane C1-esteraseremmer. Deze materialen bevatten aanbevelingen om belangrijke risico's van dit geneesmiddel te beperken of te voorkomen.

De werkzame stof van conestat alfa is een recombinante humane C1-esteraseremmer (rhC1-INH) die wordt gewonnen uit de melk van transgene konijnen. Zoals geldt voor elk eiwitproduct dat intraveneus toegediend wordt, kunnen overgevoeligheds- en immunologische reacties niet uitgesloten worden.

Het risico minimalisatie materiaal voor conestat alfa is op grond van nieuwe gegevens over de veiligheid (afkomstig van een klinische studie) als volgt aangepast:

- Uitbreiding van de indicatie: conestat alfa mag nu ook worden toegediend bij kinderen vanaf 2 jaar.

Conestat alfa is beschikbaar voor toediening door een arts of als kit voor thuisgebruik. Het is de verantwoordelijkheid van de arts om de patiënt/verzorger instructies te geven en te trainen in het gebruik van conestat alfa buiten de kliniek.

Conestat alfa is gecontra-indiceerd bij patiënten met bekende of vermoede konijnenallergie.

- Voordat met de behandeling wordt begonnen moet de medische voorgeschiedenis van de patiënt zorgvuldig worden onderzocht op aanwijzingen voor konijnenallergie.
- De arts moet de patiënt informeren over de verschijnselen van allergische reacties en aangeven dat de patiënt de arts direct moet waarschuwen als deze zich voordoen.
- De instructie om iedere allergische reactie op konijnen direct te melden moet regelmatig worden herhaald.

Bijgevoegd vindt u de volgende risico minimalisatie materialen:

Materiaal voor voorschrijvers/zorgverleners:

- beoordeling Immunologische Aspecten
- checklist (voor gebruik van de kit bij thuisbehandeling)

Materiaal voor patiënten:

- patiëntenkaart
- checklist (voor gebruik van de kit bij thuisbehandeling)
- dagboek (voor gebruik van de kit bij thuisbehandeling)

Beide checklists (één voor voorschrijvers en één voor patiënten) dienen te worden gebruikt om na te gaan of de patiënt en/of verzorgers voldoende getraind en ingelicht zijn over het thuisgebruik van conestat alfa.

U kunt extra materialen opvragen door een e-mail te sturen naar medinfo.nl@pharming.com. Tevens zijn de risico minimalisatiematerialen beschikbaar op <https://ruconest.eu/contact>.

Voor conestat alfa is een post marketing surveillance studie opgezet. U wordt uitgenodigd om patiënten in te sluiten in dit behandelregister. Voor meer informatie hierover kunt u een e-mail sturen naar medinfo.nl@pharming.com.

Met vriendelijke groet,

Prof. Dr. Bruno Giannetti
Pharming Group N.V.
Leiden, Nederland

BEOORDELING IMMUNOLOGISCHE ASPECTEN

RISICO MINIMALISATIE MATERIAAL BETREFFENDE
CONESTAT ALFA (RUCONEST) VOOR VOORSCHRIJVERS

Samenvatting

Conestat alfa, een recombinante humane C1-esteraseremmer (rhC1-INH), is afkomstig uit melk van transgene konijnen die de gencodering voor humaan C1-INH tot expressie brengen.

Zoals geldt voor elk eiwitproduct dat intraveneus toegediend wordt, kunnen overgevoeligheidsreacties niet uitgesloten worden, en een aantal voorzorgsmaatregelen zijn vereist voordat met de behandeling met conestat alfa begonnen wordt of wanneer allergische reacties of een ontoereikende klinische respons vastgesteld worden na de behandeling met conestat alfa.

Deze voorzorgsmaatregelen zijn:

i. Voordat met de behandeling met conestat alfa begonnen wordt, moet de medische voorgeschiedenis van alle patiënten zorgvuldig worden onderzocht op mogelijke tekenen en symptomen van konijnenallergie. Het is mogelijk dat een patiënt zich een allergie uit een vorige levensperiode niet kan herinneren, of dat een patiënt niet weet dat hij allergisch is voor konijnenvacht. De arts moet er voor zorgen dat hij op de juiste wijze grondig navraag doet om uit te vinden of de patiënt mogelijk allergisch is voor konijnenvacht. De volgende vragen kunnen worden gesteld:

- a. Bent u in het verleden in contact geweest met konijnen?
- b. Kreeg u bij contact met konijnen last van jeuk, huiduitslag, niezen, een loopneus met jeuk, rode en jeukende ogen, hoesten, kortademigheid of benauwdheid of voelde u zich op de een of andere manier onwel?

In geval van een bevestigend antwoord op de tweede vraag dient behandeling met alternatieve middelen die niet van konijnen afkomstig zijn overwogen te worden.

ii. Het is belangrijk dat de behandelend arts de patiënt nauwkeurige informatie verstrekt over de verschijnselen van overgevoeligheid of allergie en dat de patiënt weet dat hij/zij onmiddellijk zijn/haar arts moet raadplegen als deze verschijnselen zich voordoen.

iii. De instructie om iedere allergische reactie op konijnen direct te melden moet regelmatig worden herhaald.

iv. Wanneer de patiënt conestat alfa voorgeschreven wordt, moet hem/haar de bijsluiter en de patiënten waarschuwingskaart overhandigd worden.

In geval zich bij toediening van conestat alfa ernstige bijwerkingen van allergische of immunologische aard ontwikkelen, wordt de arts aangespoord deze te melden via het nationale meldingssysteem:

Nationaal Bijwerkingen centrum LAREB
Meldingsformulier op www.lareb.nl

Voor het melden van bijwerkingen kunt u ook contact opnemen met Pharming via safety.nl@pharming.com.

De risico minimalisatie materialen voor conestat alfa (RUCONEST®) zijn beoordeeld door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG). Deze materialen beschrijven aanbevelingen om belangrijke risico's van het geneesmiddel te beperken of te voorkomen.

Conestat alfa is gecontraïndiceerd bij patiënten met bekende of vermoede konijnenallergie.

- Voordat met de behandeling wordt begonnen moet de medische voorgeschiedenis van de patiënt zorgvuldig worden onderzocht op aanwijzingen voor konijnenallergie.
- De arts moet de patiënt informeren over de verschijnselen van allergische reacties en aangeven dat de patiënt de arts direct moet waarschuwen als deze zich voordoen.
- De instructie om iedere allergische reactie op konijnen direct te melden moet regelmatig worden herhaald.

Inleiding

Het werkzame bestanddeel in conestat alfa is recombinante humane C1-remmer (rhC1-INH). De aminozuurvolgorde van de recombinante vorm is identiek aan die van humaan C1-INH. Conestat alfa wordt gezuiverd uit melk van transgene konijnen waarbij het gen voor humaan C1-INH in de borstkliercellen tot expressie komt. Hoewel het zuiveringsproces ontworpen is om *Host Related Impurities* (HRI) uit konijnenmelk zoveel mogelijk te verwijderen, bevat conestat alfa sporen van konijneneiwit.

Recombinante eiwitproducten zoals conestat alfa kunnen antilichamen tegen het recombinante eiwit en zijn endogene tegenhanger opwekken, evenals tegen Host Related Impurities (HRI).

Zoals geldt voor elk intraveneus toegediend eiwitproduct, kunnen overgevoelighedsreacties niet worden uitgesloten. Voordat met de behandeling met conestat alfa wordt begonnen moet de patiënt worden gevraagd naar bekende of mogelijke overgevoeligheid voor konijnen. Indien dat het geval is dient behandeling met alternatieve middelen die niet van konijnen afkomstig zijn overwogen te worden. Tijdens en onmiddellijk na de toedieningsperiode moeten patiënten nauwlettend gecontroleerd en zorgvuldig geobserveerd worden op eventuele verschijnselen van overgevoeligheid. In geval van anafylactische reacties of shock moet een medische spoedbehandeling worden toegepast.

Een therapie met conestat alfa moet worden ingesteld onder begeleiding en toezicht van een arts met ervaring met de diagnosticering en behandeling van erfelijk angio-oedeem, en moet worden toegepast door een zorgverlener.

De potentiële immunologische reacties die gepaard gaan met conestat alfa worden besproken in drie hoofdstukken:

1. Overgevoeligheid van type I (onmiddellijke of anafylactische reacties)
2. Neutraliserende antilichamen (die leiden tot een verminderde werkzaamheid)
3. Overgevoeligheid van type III (neerslag van immuuncomplexen)

1. OVERGEVOELIGHEID VAN TYPE I (onmiddellijke of anafylactische reacties)

Mechanisme:

Overgevoeligheid van type I kan zich uiten in de vorm van urticaria, conjunctivitis, rhinitis, dyspneu en/of shock, en wordt gemedieerd door IgE-antilichamen. Overgevoeligheid van type I kan soms moeilijk te onderscheiden zijn van erfelijk angio-oedeem. IgE-antilichamen worden opgewekt door een vorige blootstelling aan antigenen die identiek of vergelijkbaar zijn met de antigenen die de reactie hebben teweeggebracht.

Bijvoorbeeld:

- Patiënten die allergisch zijn voor konijnen kunnen vooraf bestaande IgE-antilichamen hebben die kunnen reageren op de sporen van de uit konijneneiwit afkomstige onzuiverheden in conestat alfa.
- Hoewel kruisreactiviteit tussen koemelk en konijnenmelk onwaarschijnlijk wordt geacht, kan een dergelijke kruisreactiviteit bij een patiënt bij wie een klinische allergie voor koemelk is aangetoond, niet worden uitgesloten, de patiënt dient geobserveerd te worden op symptomen van overgevoeligheid na het toedienen van conestat alfa.

Medische historie:

Vanwege het risico op allergische reacties is conestat alfa gecontra-indiceerd bij patiënten met **bekende of vermoede allergie voor konijnen**. Daarom:

- Voordat met de behandeling met conestat alfa begonnen wordt, moet de medische voorgeschiedenis van alle patiënten zorgvuldig worden onderzocht op mogelijke tekenen en symptomen van konijnenallergie.

Behandeling:

Met conestat alfa behandelde patiënten moeten tijdens en onmiddellijk na de toediening ervan worden gecontroleerd op klinische klachten en verschijnselen van overgevoeligheid.

Er moet een medische spoedbehandeling beschikbaar zijn die in geval van anafylactische reacties of shock onmiddellijk moet worden toegepast.

Het is belangrijk dat patiënten geïnformeerd worden over de vroege tekenen van overgevoelighedsreacties, en dat ze weten dat ze hun arts moeten waarschuwen als deze symptomen optreden.

Ook moeten patiënten regelmatig (bijvoorbeeld jaarlijks) worden geïnstrueerd iedere allergische reactie op konijnen te melden.

Het is ook belangrijk dat de patiënt geïnformeerd wordt over het verschil tussen een aanval van erfelijke angio-oedeem en een overgevoelighedsreactie. Overgevoelighedsreacties op intraveneus toegediende stoffen kenmerken zich vooral door systemische symptomen zoals (gegeneraliseerde) urticaria, een drukkend gevoel op de borst, piepende ademhaling ('wheezing'), hypotensie en anafylaxie, terwijl een aanval van angio-oedeem zich typisch beperkt tot een plaatselijk diep dermaal en subdermaal respectievelijk diep mucosaal en submucosaal oedeem.

Bij het vermoeden van een type I overgevoeligheid voor conestat alfa of indien symptomen van allergie ontstaan, moet de patiënt de behandelingen met conestat alfa stopzetten. Behandeling met alternatieve middelen die niet van konijnen afkomstig zijn dient overwogen te worden.

2. NEUTRALISERENDE ANTILICHAMEN (die leiden tot een verminderde werkzaamheid)

Mechanisme:

De vorming van neutraliserende antilichamen tegen C1-INH kan de niveaus van functionele C1-INH verlagen en leiden tot een lagere klinische respons (zie hieronder voor criteria die aanleiding kunnen geven tot immunologische testen). Indien antilichamen binden aan endogeen C1-INH, zou de klinische omstandigheid vergelijkbaar zijn met die van 'Verworven Angio-oedeem' (Acquired Angioedema, AAE), een zeldzame aandoening die over het algemeen veroorzaakt wordt door de aanwezigheid van neutraliserende antilichamen tegen endogeen C1-INH, geproduceerd door een lymfoom of gepaard gaande met een auto-immuunziekte.

Testen:

Een verlaagde klinische respons kan het klinisch vermoeden van neutraliserende antilichamen wekken als:

- Tijdens twee opeenvolgende acute aanvallen van angio-oedeem bij een HAE-patiënt die voorheen reageerde op de behandeling met 50 E/kg conestat alfa, de noodzaak bestaat voor twee doses van conestat alfa om de aanval te behandelen.

EN / OF

- Tijdens twee opeenvolgende acute aanvallen van angio-oedeem bij een HAE-patiënt die voorheen reageerde op de behandeling met 50 E/kg conestat alfa, de patiënt niet begint te verbeteren binnen de 4 uur na de conestat alfa-behandeling ondanks een adequate dosering van 50 E/kg.

Als eerste diagnosestap wordt aanbevolen de activiteit van functionele C1-INH te meten 15 minuten na infusie van een dosis van 50 E/kg conestat alfa. Concentraties van

> 0,7 E/ml sluiten de aanwezigheid van klinisch significante neutraliserende antilichamen uit.

Pharming Technologies B.V. biedt een immunologisch testprogramma voor de follow-up van de vermoede aanmaak van neutraliserende antilichamen. Het testprogramma moet in overweging genomen worden voor HAE-patiënten die voldoen aan de bovenstaande criteria (a) of (b) en die niet het functionele C1-INH niveau bereiken van > 0,7 E/ml 15 minuten na infusie van een dosis van 50 E/kg conestat alfa (zie boven).

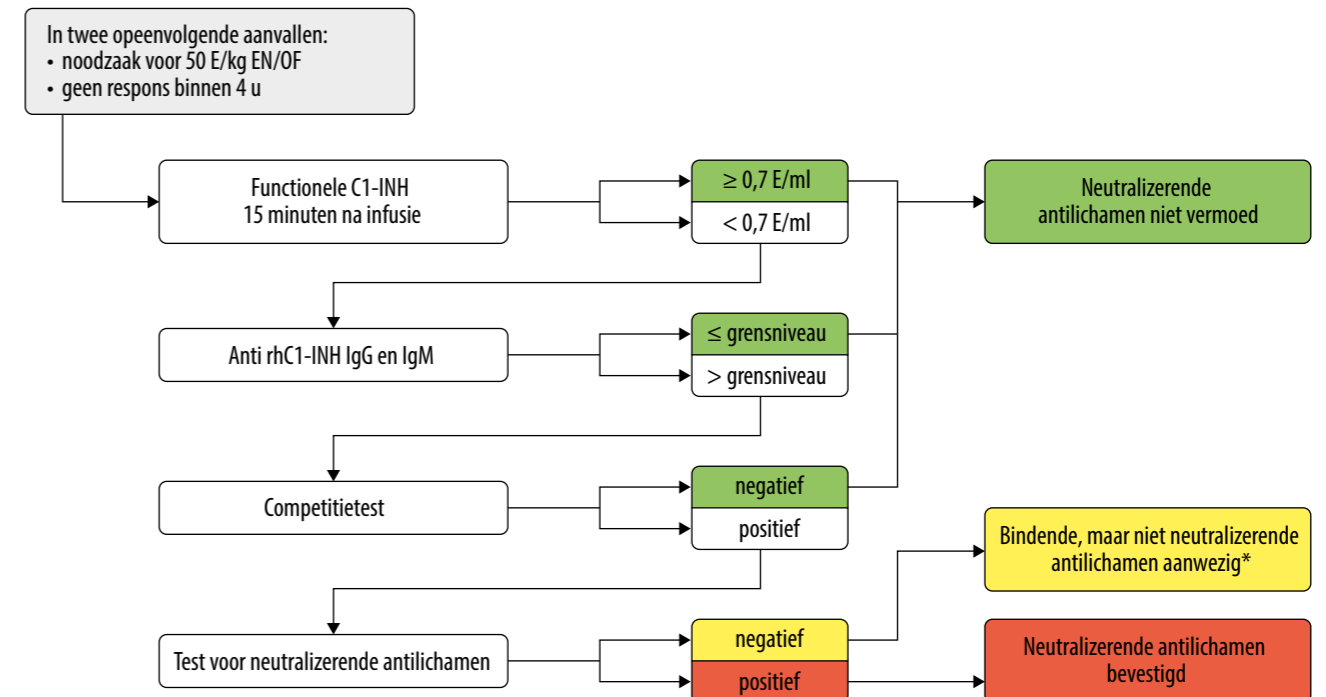
Een testkit kan per e-mail aangevraagd worden bij medinfo.nl@pharming.com en is gratis.

De procedures voor het verzamelen en verzenden van plasmamonsters staan beschreven in Bijlage A.

De monsters zullen getest worden volgens het volgende algoritme:

- De ELISA-testen detecteren IgG- en IgM-antilichamen tegen rhC1-INH. Deze testen zijn gebaseerd op het binden van deze antilichamen aan geïmmobiliseerd rhC1-INH.
- Indien een van beide testen op anti-rhC1-INH antilichamen resulteert in waarden boven het grensniveau, wordt ter bevestiging een competitietest uitgevoerd om het onderscheid te maken tussen specifieke en niet-specifieke responsen.
- Indien de aanwezigheid van specifieke antilichamen bevestigd wordt, wordt het vermogen van deze antilichamen om functionele pdC1-INH te neutraliseren getest met een analyse van neutraliserende antilichamen.

De volledige teststrategie voor de vermoede aanwezigheid van neutraliserende antilichamen staat samengevat in onderstaand schema.



* Deze antilichamen kunnen de klinische werkzaamheid verminderen door een verhoogde verwijdering van rhC1-INH.

Behandeling:

Het klinisch beeld en de behandelingsmogelijkheden voor patiënten met neutraliserende antilichamen zou vergelijkbaar zijn met die van patiënten met Verworven Angio-oedeem (Acquired Angioedema, AAE). Voor acute aanvallen van AAE zijn doorgaans hogere doses C1-INH nodig dan voor aanvallen van HAE. In het geval van een

levensbedreigende AAE-aanval is toediening van C1-INH de aangewezen behandeling. Naast de ondersteunende therapie zoals intubatie in het geval van levensbedreigende aanvallen, kan ook behandeling met icatibant in overweging genomen worden.

3. OVERGEVOELIGHEID VAN TYPE III (OVERGEVOELIGHEID VOOR IMMUNCOMPLEX)

Mechanisme:

De vorming van antilichamen tegen C1-INH of tegen Host Related Impurities (HRI) zou kunnen leiden tot overgevoeligheid van type III. De immuun-complexgemedieerde reactie kan gegeneraliseerd zijn of betrekking hebben op individuele organen (symptomen van 'transfusiereactie' of 'serumziekte').

Testen:

Pharming Technologies B.V. biedt een immunologisch testprogramma voor de follow-up van de vermoede overgevoeligheidsreacties. Het testprogramma moet in overweging genomen worden voor HAE-patiënten die voldoen aan de onderstaande criteria (c) en/of (d):

c. Overgevoeligheidsreactie van type III (huid-, gewrichts- of niersymptomen) in de dagen of weken na een toediening van conestat alfa, die na onderzoek van andere oorzaken niet volledig verklaard kan worden door de blootstelling aan en reactie op andere antigenen.

d. Overgevoeligheidsreactie van type III op twee opeenvolgende gelegenheden in de dagen of weken na toediening van conestat alfa.

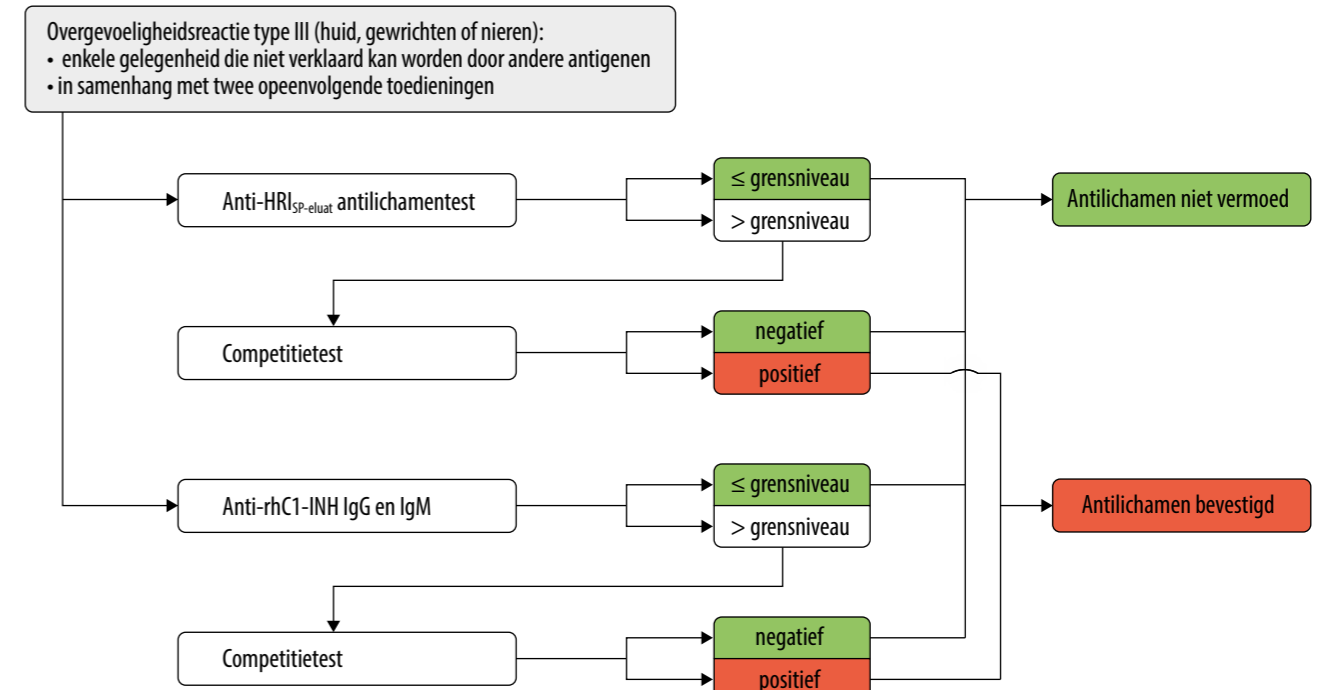
Een testkit kan per e-mail aangevraagd worden bij medinfo.nl@pharming.com en is gratis.

De procedures voor het verzamelen en verzenden van plasmamonsters staan beschreven in Bijlage A.

De monsters zullen getest worden volgens het volgende algoritme:

- De ELISA-testen detecteren IgG- en IgM-antilichamen tegen rhC1-INH. Deze testen zijn gebaseerd op het binden van deze antilichamen aan geïmmobiliseerde rhC1-INH.
- Indien een van beide testen van anti-rhC1-INH antilichamen resulteert in waarden boven het grensniveau, wordt ter bevestiging een competitietest uitgevoerd om het onderscheid te maken tussen specifieke en niet-specifieke responsen.
- Een andere ELISA detecteert de aanwezigheid van de totale Ig tegen Host Related Impurities (HRI). Deze anti-HRI_{SP-eluaat} ELISA meet het binden van antilichamen aan antigenen verkregen uit de eerste zuiveringsstap in het fabricageproces (SP-eluaat). Om die reden is deze analyse uiterst specifiek en gevoelig voor HRIs in conestat alfa.
- Indien waarden boven het grensniveau vastgesteld worden in de anti-HRI_{SP-eluaat} test, wordt ter bevestiging een competitietest uitgevoerd om het onderscheid te maken tussen specifieke en niet-specifieke responsen.

De volledige teststrategie voor de vermoede overgevoeligheid van type III voor conestat alfa staat samengevat in onderstaand schema.



Behandeling:

Positieve resultaten van de antilichaamtest moeten de verdere behandeling met conestat alfa uitsluiten. De acute symptomatische behandeling van overgevoeligheid van type III omvat anti-inflammatoire middelen.

Aanvullende informatie betreffende conestat alfa is beschikbaar in de Samenvatting van Productkenmerken (SmPC) en bijsluiter op www.cbg-meb.nl.

Voor het snel onderkennen van bijwerkingen blijven spontane meldingen van groot belang. In Nederland kunt u vermoede bijwerkingen melden bij Nationaal Bijwerkingen Centrum Lareb. U kunt daarvoor gebruik maken van het meldingsformulier dat u op internet kunt vinden (www.lareb.nl). Bijwerkingen kunnen ook altijd gemeld worden bij de houder van de handelsvergunning van het product: Pharming Group N.V., safety.nl@pharming.com.

U kunt extra materiaal opvragen door een e-mail te sturen naar medinfo.nl@pharming.com. Tevens zijn de risico minimalisatiematerialen beschikbaar op <https://ruconest.eu/contact>.

BIJLAGE A

VOORBEELDPROCEDURES VOOR HET VERZAMELEN EN VERZENDEN VAN PLASMAMONSTERS

Op aanvraag zal voor patiënten waarvan vermoed wordt dat ze neutraliserende antilichamen of overgevoeligheid van type III voor conestat alfa ontwikkeld hebben en die voldoen aan de criteria die gespecificeerd zijn in het voorlichtingsmateriaal een testkit voor de immunologische beoordeling van conestat alfa verzonden worden. Deze kit zal het volgende bevatten:

- 8 etiketten
- 2 citraatbuizen
- 4 invriesbuisjes
- Instructies voor het nemen van plasmamonsters (zie hieronder)
- Kennisgevingsfax voor het verzamelen van monsters

De kit kan besteld worden bij:
Pharming Technologies B.V.
Afdeling Medische Informatie
Darwinweg 24
2333 CR Leiden
Tel: 071 524 7400
Fax: 071 524 7445
E-mail: medinfo.nl@pharming.com

INSTRUCTIES VOOR HET VERZAMELEN VAN PLASMAMONSTERS:

Voordat het bloed wordt afgenomen, moeten de gegevens van de patiënt en de datum genoteerd worden op het label.

- Neem 4,5 ml bloed af in een citraatbuis met behulp van standaard venapunctietechnieken.
- Markeer de citraatbuis met het identificatie-etiket van de patiënt in horizontale richting, niet in de lengte.
- Centrifugeer het monster om het plasma te scheiden van de rode bloedcellen bij $1000 \times g$ (ongeveer 2000 omw/min) gedurende 10 tot 15 minuten op kamertemperatuur.
- Markeer de invriesbuisjes met het identificatie-etiket van de patiënt in horizontale richting.
- Tap het plasma af (supernatant) en breng 2 x 0,75 ml van het plasma over naar de gemarkeerde invriesbuisjes.
- Bevries en bewaar de plasmamonsters (2 invriesbuisjes x 0,75 ml) zo snel mogelijk rechtop op of onder -70°C .
- Gooi het overblijvende plasma weg volgens de plaatselijke standaardprocedures.

VERZENDING VAN PLASMAMONSTERS:

Verstuur de kennisgevingsfax voor het verzamelen van monsters, waarna de koeriersdienst contact met u opneemt om het afhalen van de monsters te regelen.

OPMERKINGEN

Goedkeuringsdatum: Januari 2021

Risico minimalisatie materiaal betreffende conestat alfa voor patiënten. Toon deze kaart aan de zorgverlener die u behandelt.

PATIËNTENKAART

Risico op overgevoeligheid voor sporen van konijneneiwitten – voorzorgsmaatregelen voor gebruik

Deze patiënt heeft conestat alfa voorgeschreven gekregen voor de behandeling van acute aanvallen van erfelijk angio-oedeem. Conestat alfa (RUCONEST) is een recombinante humane C1-esteraseremmer afkomstig uit melk van transgene konijnen en bevat sporen van konijneneiwitten. Voordat met de behandeling met conestat alfa gestart wordt, moet de medische voorgeschiedenis zorgvuldig worden beoordeeld op aanwijzingen voor konijnenallergie. In geval van een bekende of mogelijke konijnenallergie moet behandeling met middelen die niet afkomstig zijn van konijnen worden overwogen.

Houd u steeds aan de volgende praktijk bij de behandeling van deze patiënt:

1. Controleer de patiënt op klinische klachten en verschijnselen van overgevoeligheid.
2. Pas onmiddellijk een medische spoedbehandeling toe in geval van anafylactische reacties of shock.
3. Informeer de patiënt over de gebruikelijke tekenen van overgevoelighedsreacties, zoals galbulten, gegeneraliseerde urticaria, een drukkend gevoel op de borst, piepende ademhaling ('wheezing'), hypotensie en anafylaxie, en dat hij/zij een zorgverlener moet waarschuwen als deze symptomen optreden.
Leg de patiënt het verschil uit met een aanval van erfelijke angio-oedeem.
4. Dring er bij de patiënt regelmatig op aan dat hij/zij een allergische reactie op konijnen onmiddellijk dient te melden.
5. Verzoek de patiënt deze kaart steeds bij zich te dragen en deze altijd te tonen aan een zorgverlener die hem/haar behandelt voor acute aanvallen van erfelijk angio-oedeem.
6. Meld iedere mogelijke allergische of immunologische bijwerking of reactie.

Voor verdere informatie kunt u het voorlichtingsmateriaal en de samenvatting van de productkenmerken (SmPC) lezen of contact opnemen met uw plaatselijke vertegenwoordiger via medinfo.nl@pharming.com.

U kunt extra materiaal opvragen door een e-mail te sturen naar medinfo.nl@pharming.com. Daarnaast zijn de risico minimalisatiematerialen beschikbaar op <https://ruconest.eu/contact>.

Ik lijd aan erfelijk angio-oedeem (HAE)

Naam patiënt

Nummer zorginstelling

Gewicht

Mijn HAE-specialist of -centrum is

Naam

Telefoon

Er is bij mij erfelijk angio-oedeem (HAE) vastgesteld, dat zich manifesteert als terugkerende, oedemateuze aanvallen wegens een deficiëntie van endogene C1-esteraseremmer. Als ik niet correct behandeld word, kunnen HAE-aanvallen mijn gezondheid ernstig in gevaar brengen indien oedemateuze zwelling plaatsvindt op plaatsen zoals de orofarynx en de larynx.

Ik mag alleen conestat alfa toegediend krijgen als ik geen bekende of mogelijke konijnenallergie heb.

Maak een afspraak bij uw arts als u denkt dat u een allergie voor konijnen ontwikkeld hebt. Voor verdere informatie kunt u de bijsluiter lezen.

Aanvullende informatie betreffende conestat alfa is beschikbaar in de Samenvatting van Productkenmerken (SmPC) en bijsluiter op www.cbg-meb.nl.

Voor het snel onderkennen van bijwerkingen blijven spontane meldingen van groot belang. In Nederland kunt u vermoede bijwerkingen melden bij Nationaal Bijwerkingen Centrum Lareb. U kunt daarvoor gebruik maken van het meldingsformulier dat u op internet kunt vinden (www.lareb.nl).

Bijwerkingen kunnen ook altijd gemeld worden bij de houder van de handelsvergunning van het product: Pharming Group N.V., safety.nl@pharming.com.

Goedkeuringsdatum:
Januari 2021

2020/NP-NL-001

CHECKLIST VOOR BEROEPSBEOEFENAREN IN DE GEZONDHEIDSZORG TER VOORBEREIDING OP THUISGEBRUIK VAN CONESTAT ALFA

De checklist is bedoeld om u te ondersteunen bij het geven van de juiste instructie en training aan patiënten en/of hun verzorgers bij het bereiden en toedienen van conestat alfa (RUCONEST®) bij thuisgebruik. U kunt deze checklist gebruiken in combinatie met de geleverde samenvatting van de productkenmerken en bijsluiter.

Algemene informatie

Er zijn beperkte gegevens over het gebruik van conestat alfa bij behandeling thuis of zelftoediening. De voorschrijvend arts is verantwoordelijk voor het geven van de juiste training aan de persoon die het product toedient in de thuissituatie. De arts dient te verifiëren of deze persoon alle benodigde vaardigheden heeft geleerd, zodat conestat alfa veilig en effectief kan worden toegediend. De vaardigheden van deze persoon op het vlak van voorbereiden en toedienen moeten regelmatig worden geëvalueerd, om handhaving van een optimale gang van zaken te garanderen.

Gegevens van de patiënt

(Vul in)

Identificatie patiënt:

Leeftijd patiënt:.....

Gewicht patiënt (kg):.....

Type training voor patiënt/verzorger:

datum van eerste training:.....

datum van opfristraining:

Evalueer de volgende zaken en informeer de patiënt/verzorger hierover voordat u conestat alfa vrijgeeft voor thuisgebruik

Geëvalueerd en geïnformeerd
(Vink aan indien gedaan)

Indicatie: Voor de behandeling van acute aanvallen van angio-oedeem bij volwassenen, adolescenten en kinderen (2 jaar en ouder) met erfelijk angio-oedeem (HAE) als gevolg van C1-esteraseremmerdeficiëntie. Zorg ervoor dat de gebruiker begrijpt dat conestat alfa alleen wordt gebruikt voor de behandeling van acute aanvallen.

Contra-indicatie: bekende of vermoede allergie voor konijnen of bestanddelen van conestat alfa.

Waarschuwingen en voorzorgen:

- Risico van allergische reacties vanwege sporen van konijneneiwit. Patiënten dienen te weten dat er allergische reacties kunnen optreden tijdens en na toediening, en dienen te worden geïnformeerd over de eerste tekenen en symptomen van overgevoeligheidsreacties.
- Geen voertuig besturen of machines bedienen indien duizeligheid of hoofdpijn optreedt na gebruik van conestat alfa.

Interacties: conestat alfa mag niet gelijktijdig met tPA worden toegediend.

Zwangerschap en borstvoeding: conestat alfa wordt niet aanbevolen.

Dosering voor het bovenvermelde lichaamsgewicht:

- **Aantal** benodigde injectieflacons met poeder en injectieflacons met oplosmiddel.....
(één van elk als lichaamsgewicht 42 kg of minder is en twee van elk als lichaamsgewicht meer dan 42 kg is)
- **Milliliter** bereide oplossing:(lichaamsgewicht in kg gedeeld door drie; maximaal 28 ml)
- **Volume per spuit** van de bereide oplossing – eerste spuit: ml en tweede spuit: ml

Extra dosis: In geval van een ontoereikende klinische respons kan een extra dosis (dezelfde dosering als hierboven vermeld) worden toegediend wanneer de patiënt niet adequaat heeft gereageerd na:

- 120 minuten bij adolescenten en volwassenen
- 60 minuten bij kinderen (tot 12 jaar)

Mogelijke bijwerkingen: Maak de mogelijke bijwerkingen duidelijk (bijv. tekenen van overgevoeligheidsreacties) en de stappen die moeten worden genomen als deze optreden.

Bewaren: Niet boven 25 °C, buiten bereik van kinderen, injectieflacon met poeder in flaconverpakking ter bescherming tegen licht. Gebruik de bereide conestat alfa-oplossing onmiddellijk.

Verwijdering na gebruik: Informeer over de juiste verwijdering van alle gebruikte materialen, inclusief deels gebruikte flacons en infusieset, volgens de voorschriften in uw land.

Geëvalueerd en geïnformeerd
(Vink aan indien gedaan)

Documentatie van elke behandeling met conestat alfa in het **patiëntendagboek**, waaronder datum, tijdstip, batchnummer en bijwerkingen.

Training aan patiënt voor bereiding en toediening van conestat alfa-oplossing.

Vertel de patiënt dat hij/zij de gebruiksaanwijzing in rubriek 3 van de geleverde bijsluiter dient te volgen – te beginnen bij “Voordat u begint” en dan stap voor stap verder tot stap 14.

Waarschuw de patiënt / verzorger dat **alle stappen** moeten worden uitgevoerd **volgens de beschrijving in de tekst en op de afbeeldingen**.

Controleer nogmaals of de patiënt/verzorger de **bereiding van de oplossing** volledig begrijpt, in het bijzonder:

- Dat het koppelstuk in één hand moet worden gehouden wanneer de spuit op een flacon wordt vastgedraaid tot hij niet verder kan.
- Dat er 14 ml oplosmiddel nodig is voor het bereiden van de oplossing van één injectieflacon met poeder.
- Hoe er vloeistof uit een flacon wordt getrokken en er zo min mogelijk luchtbelletjes in de spuit verschijnen.
- Dat er niet mag worden geschud als de poeder wordt opgelost om **schuimvorming te minimaliseren**. Hoewel schuimvorming geen invloed heeft op de kwaliteit en veiligheid van het product, dient te worden voorkomen dat er schuim wordt overgebracht naar de spuit.
- De bereide oplossing moet helder en kleurloos zijn.

Controleer nogmaals of de patiënt/verzorger de **toediening van de oplossing** volledig begrijpt, in het bijzonder:

- De benodigde hoeveelheid van de bereide oplossing per spuit – nooit meer dan 14 ml.
- Gebruik van het tourniquet.
- Gebruik van de infusie set en ervoor zorgen dat de naald in de ader zit en correct is bevestigd.
- Rustige injectie van de oplossing in een ader (14 ml in ongeveer 5 minuten).
- Het vervangen van de spuit op de infusie set als een tweede nodig is.
- Verwijdering van alle gebruikte materialen, inclusief deels gebruikte flacons, volgens de voorschriften in uw land.

Vraag de patiënt of verzorger of hij/zij nog vragen heeft over de gebruiksaanwijzingen; noteer en beantwoord deze:

- Voordat u gebruikt:
- Bereiding van de oplossing:
- Intraveneuze toediening:

Noteer eventuele aanvullende informatie

Beoordeel of de patiënt/verzorger in staat is om conestat alfa-oplossing te bereiden en toe te dienen

Evalueer de training van de patiënt en controleer nogmaals of alles begrepen is. Sta geen zelftoediening toe als u een van de volgende vijf vragen met "nee" beantwoordt.

- Is de patiënt / verzorger bereid om conestat alfa te gebruiken in de situatie van thuiszorg? ja nee
- Is de patiënt / verzorger cognitief en fysiek (met name wat behendigheid betreft) in staat om conestat alfa te gebruiken in de situatie van thuiszorg? ja nee
- Heeft de patiënt voldoende veneuze toegang? ja nee
- Begrijpt de patiënt / verzorger elke stap in de gebruiksaanwijzing? ja nee
- Is de patiënt / verzorger in staat zelf conestat alfa te bereiden en toe te dienen? ja nee

Vertel de patiënt / verzorger wanneer er spoedbehandeling/-advies moet worden ingeroepen

- Als de patiënt of verzorger de ader niet kan aanprikken of anderszins niet in staat is om de dosis toe te dienen.
- Als de patiënt een ernstige aanval heeft die zich snel ontwikkelt - bijvoorbeeld zwelling van de keel.
- Als de patiënt niet zeker weet of alle stappen goed zijn uitgevoerd.
- Als de symptomen niet binnen 60 minuten (voor kinderen tot 12 jaar) of 120 minuten (voor adolescenten en volwassenen) verdwijnen na toediening van een extra dosis conestat alfa.
- Als de patiënt tijdens of na toediening van conestat alfa verschijnselen krijgt die wijzen op overgevoeligheid, zoals galbulten, gegeneraliseerde urticaria, een drukkend gevoel op de borst, piepende ademhaling ('wheezing'), hypotensie en anafylaxie.

Plaats en datum

Handtekening van professionele zorgverlener

U kunt extra materiaal opvragen door een e-mail te sturen naar medinfo.nl@pharming.com.

Daarnaast zijn de risico minimalisatiematerialen beschikbaar op <https://ruconest.eu/contact>.

CHECKLIST VOOR PATIËNTEN

VOOR HET THUISGEBRUIK VAN CONESTAT ALFA

Algemene informatie

- Er zijn weinig gegevens over het thuisgebruik / zelf toedienen van conestat alfa.
- Uw arts kan besluiten dat conestat alfa (RUCONEST®) thuis kan worden toegediend, bijvoorbeeld door uzelf of een familielid.
- U kunt deze checklist gebruiken in combinatie met de bijsluiter en als u vragen heeft, kunt u deze aan uw arts stellen.
- U moet de nodige vaardigheden aanleren voordat u conestat alfa zelf thuis mag gebruiken. Uw arts moet u deze vaardigheden aanleren.

Gegevens van de patiënt

(Vul in)

Uw naam:

Uw gewicht (kg):

Voordat u conestat alfa thuis gebruikt moet u worden geïnformeerd over de volgende zaken:

Bent u geïnformeerd?
(Vink aan indien gedaan)

Indicatie:

Voor de behandeling van acute aanvallen van erfelijk angio-oedeem (HAE) bij volwassenen, jongeren en kinderen (vanaf 2 jaar), als gevolg van een tekort aan het eiwit C1-esteraseremmer.

Let op: U mag conestat alfa **alleen** gebruiken **voor de behandeling van acute aanvallen** van deze ziekte.

Gebruik conestat alfa niet als u allergisch bent voor konijnen of een van de bestanddelen van conestat alfa.

Waarschuwingen en voorzorgen:

- Er is een risico op allergische reacties vanwege sporen van konijneneiwit in conestat alfa. Voor tekenen en symptomen van allergische reacties: zie de rubriek over bijwerkingen in de bijsluiters.
- Bestuur geen auto of ander voertuig en bedien geen machines als u last heeft van duizeligheid of hoofdpijn na gebruik van conestat alfa.

Gebruik van andere geneesmiddelen:

Conestat alfa mag niet worden gebruikt als u tegelijkertijd weefselplasminogeenactivator gebruikt. Dit is een geneesmiddel voor het oplossen van bloedstolsels.

Zwangerschap en borstvoeding:

Conestat alfa wordt niet aanbevolen. Overleg met uw arts als u zwanger bent, of zwanger wilt worden.

Dosering voor toediening in een ader voor het bovenvermelde lichaamsgewicht:

- **Uw benodigde aantal** injectieflacons met poeder en injectieflacons met oplosmiddel (Vul in) (één van elk als lichaamsgewicht 42 kg of minder is en twee van elk als lichaamsgewicht meer dan 42 kg is)
- Uw benodigde hoeveelheid van de bereide oplossing in totaal:ml (= lichaamsgewicht in kg gedeeld door drie; maximaal 28 ml)
- **Volume per spuit** van de bereide oplossing - eerste spuit: ml en tweede spuit: ml

Een tweede dosis (dezelfde dosering als hierboven vermeld) kan nodig zijn indien uw symptomen niet verbeteren na:

- 120 minuten bij jongeren en volwassenen
- 60 minuten bij kinderen (tot 12 jaar)

Mogelijke bijwerkingen:

Zie rubriek 4 van de bijsluiters.

- Tekenen van allergische reacties, zoals huiduitslag, ademhalingsproblemen, gezwollen gezicht of tong.
- Neem direct contact op met een dokter als er bijwerkingen – in het bijzonder tekenen van allergische reacties - optreden.

Bent u geïnformeerd?
(Vink aan indien gedaan)

Bewaren:

Niet boven 25 °C, buiten bereik van kinderen, injectieflacon met poeder in flaconverpakking ter bescherming tegen licht. Gebruik de conestat alfa-oplossing meteen nadat u deze heeft bereid.

Weggoien van gebruikte materialen:

Vraag uw arts hoe u alle materialen, inclusief deels gebruikte flacons en infusieset, moet weggoien.

Documentatie:

Noteert u elke behandeling met conestat alfa in uw **patiëntendagboek**, waaronder datum, tijdstip, batchnummer en bijwerkingen.

Training om conestat alfa-oplossing te bereiden en toe te dienen:

- Laat de arts u aanwijzingen geven, met behulp van de gebruiksaanwijzing in rubriek 3 van de bijsluiters – te beginnen bij “Voordat u begint” en dan stap voor stap verder tot stap 14 – over het gebruik van conestat alfa thuis.
- Voer **alle stappen nauwkeurig uit volgens de beschrijving in de tekst en de afbeeldingen** van de gebruiksaanwijzing.
- Gebruik conestat alfa **nooit** zelf **zonder** voorafgaande **training** van een professionele zorgverlener.

Stel uw arts vragen, als u die heeft, over de gebruiksaanwijzing en noteer de antwoorden:

- Voordat u gebruikt:
.....
.....
- Bereiding van de oplossing:
.....
.....
- Toediening in de ader:
.....
.....

Noteer eventuele aanvullende informatie

Bent u
geïnformeerd?
(Vink aan indien
gedaan)

Bent u in staat om conestat alfa-oplossing te bereiden en toe te dienen?

Gebruik conestat alfa niet zelf als het antwoord op één of meerdere vragen "nee" is, en vertel het uw arts.

- Wilt u de conestat alfa-oplossing zelf bereiden en toedienen in een ader? ja nee
 - Kunt u de conestat alfa zelf bereiden en toedienen in een ader? ja nee
 - Heeft u elke stap van de instructies voor het gebruik die staan vermeld in de bijsluiter begrepen? ja nee
-

Neem direct contact op met een arts of roep, indien nodig, spoedeisende hulp in als:

- U de ader niet kunt aanprikken of het anderszins niet lukt om de dosis toe te dienen.
- U een ernstige aanval heeft die zich snel ontwikkelt, bijvoorbeeld zwelling van de keel.
- U niet zeker weet hoe u alle stappen correct moet uitvoeren.
- U teveel conestat alfa heeft gebruikt (meer dan de aanbevolen dosering).
- U merkt dat uw symptomen van angio-oedeem nog niet verdwijnen na 60 minuten (kinderen tot 12 jaar) of na 120 minuten (jongeren en volwassenen) na toediening van een tweede dosis conestat alfa.
- U tekenen van een allergische reactie vertoont, zoals galbulten (netelroos), huiduitslag, jeuk, duizeligheid, piepende ademhaling, ademhalingsproblemen, een gezwollen gezicht of tong, tijdens of na toediening van conestat alfa.

U kunt extra materiaal opvragen door een e-mail te sturen naar medinfo.nl@pharming.com.

Daarnaast zijn de risico minimalisatiematerialen beschikbaar op <https://ruconest.eu/contact>.

DAGBOEK VOOR PATIËNTEN
MET ERFELIJK ANGIO-OEDEEM
(*HEREDITARY ANGIOEDEMA, HAE*)

Naam:

.....

Hebt u een nieuw dagboek nodig?

Vraag uw behandelend arts om een nieuw dagboek.

Als u meer wilt weten over HAE, neem dan contact op met: HAEi op www.haei.org of stuur een e-mail naar info@haei.org.

HAEi is de internationale overkoepelende organisatie van patiëntenverenigingen in de hele wereld voor erfelijk angio-oedeem (HAE).

Ook kunt u terecht op de website van de Nederlandse patiënten vereniging: www.angiooedeemvereniging.nl.

Gegevens van de patiënt

Naam:

Adres:

Postcode: Plaats:

Land:

Telefoonnr.:

E-mailadres:

Contactpersoon in noodgevallen

Naam:

Telefoonnr.:

E-mailadres:

Naam en contactgegevens behandelend arts & verpleegkundige

Naam arts:

Ziekenhuis:

Adres:

Postcode: Plaats:

Telefoonnr.:

E-mailadres:

Dag en nacht bereikbaar noodnummer arts:

.....

Naam verpleegkundige:

Naam en contactgegevens verzorger

Naam:

Telefoonnr.:

E-mailadres:

Geachte heer / mevrouw,

Dit patiëntendagboek is ontworpen voor patiënten met erfelijk angio-oedeem (HAE) om elke behandeling in verband met HAE vast te leggen.

Elke aanval kan verschillen wat betreft duur en plaats van de zwelling. Ook verschilt het hoe vaak aanvallen voorkomen. Gebruik dit dagboek om alle beschikbare informatie zo gedetailleerd mogelijk vast te leggen. Alle informatie die u verzamelt kan u en uw arts helpen om uw ziekte zo goed mogelijk te behandelen.

Noteer de datum en tijd wanneer u conestat alfa hebt gebruikt, en of de behandeling werkte. Zorg ervoor dat u ook de partijnummers (batch-nummers) invult van de injectieflacon(s) die u hebt gebruikt voor de HAE-behandeling. Noteer ook of u last had van bijwerkingen, en zo ja, welke dat waren. Neem contact op met uw behandelend arts als u vragen heeft.

De volgende pagina bevat een geïllustreerde instructie voor het invullen van uw persoonlijke dagboek.

Hartelijke groeten,

Het team van Pharming Group N.V.

HAE-aanval	Datum: <i>2 jun 2020</i>	Datum: <i>12 Sep 2020</i>	Datum:
Begin van de aanval	<i>5:45 uur</i>	<i>14:30 uur</i>	
Plaats(en) van de zwelling	<i>linkervoet</i>	<i>rechterbovenarm</i>	
Ernst licht / matig / ernstig	<i>matig</i>	<i>licht</i>	
Behandeling(en) - dosis - lot-/partijnummer	<i>Ruconest 2 x 2100 eenheden ML010-01</i>	<i>Ruconest 2 x 2100 eenheden ML010-03</i>	
Tijdstip van de behandeling	<i>6:30 uur</i>	<i>15:00 uur</i>	
Herstel van aanval	<i>7:30 uur</i>	<i>15:45 uur</i>	
Mogelijk uitlokkende factor(en)	<i>stress, infectie</i>	<i>stress</i>	
Eventuele bijwerkingen* of doorbraakaanvallen	<i>geen</i>	<i>hoofdpijn</i>	

* Noteer bijzondere gebeurtenissen ook op de kalender, bijv. operatie, tandheelkundige ingrepen, zwangerschap, enz.

HAE-aanval	Datum:	Datum:	Datum:
Begin van de aanval			
Plaats(en) van de zwelling			
Ernst licht / matig / ernstig			
Behandeling(en) - dosis - lot-/partijnummer			
Tijdstip van de behandeling			
Herstel van aanval			
Mogelijk uitlokkende factor(en)			
Eventuele bijwerkingen* of doorbraakaanvallen			

* Noteer bijzondere gebeurtenissen ook op de kalender, bijv. operatie, tandheelkundige ingrepen, zwangerschap, enz.

HAE-aanval	Datum:	Datum:	Datum:
Begin van de aanval			
Plaats(en) van de zwelling			
Ernst licht / matig / ernstig			
Behandeling(en) - dosis - lot-/partijnummer			
Tijdstip van de behandeling			
Herstel van aanval			
Mogelijk uitlokkende factor(en)			
Eventuele bijwerkingen* of doorbraakaanvallen			

* Noteer bijzondere gebeurtenissen ook op de kalender, bijv. operatie, tandheelkundige ingrepen, zwangerschap, enz.

HAE-aanval	Datum:	Datum:	Datum:
Begin van de aanval			
Plaats(en) van de zwelling			
Ernst licht / matig / ernstig			
Behandeling(en) - dosis - lot-/partijnummer			
Tijdstip van de behandeling			
Herstel van aanval			
Mogelijk uitlokkende factor(en)			
Eventuele bijwerkingen* of doorbraakaanvallen			

* Noteer bijzondere gebeurtenissen ook op de kalender, bijv. operatie, tandheelkundige ingrepen, zwangerschap, enz.

HAE-aanval	Datum:	Datum:	Datum:
Begin van de aanval			
Plaats(en) van de zwelling			
Ernst licht / matig / ernstig			
Behandeling(en) - dosis - lot-/partijnummer			
Tijdstip van de behandeling			
Herstel van aanval			
Mogelijk uitlokkende factor(en)			
Eventuele bijwerkingen* of doorbraakaanvallen			

* Noteer bijzondere gebeurtenissen ook op de kalender, bijv. operatie, tandheelkundige ingrepen, zwangerschap, enz.

HAE-aanval	Datum:	Datum:	Datum:
Begin van de aanval			
Plaats(en) van de zwelling			
Ernst licht / matig / ernstig			
Behandeling(en) - dosis - lot-/partijnummer			
Tijdstip van de behandeling			
Herstel van aanval			
Mogelijk uitlokkende factor(en)			
Eventuele bijwerkingen* of doorbraakaanvallen			

* Noteer bijzondere gebeurtenissen ook op de kalender, bijv. operatie, tandheelkundige ingrepen, zwangerschap, enz.

HAE-aanval	Datum:	Datum:	Datum:
Begin van de aanval			
Plaats(en) van de zwelling			
Ernst licht / matig / ernstig			
Behandeling(en) - dosis - lot-/partijnummer			
Tijdstip van de behandeling			
Herstel van aanval			
Mogelijk uitlokkende factor(en)			
Eventuele bijwerkingen* of doorbraakaanvallen			

* Noteer bijzondere gebeurtenissen ook op de kalender, bijv. operatie, tandheelkundige ingrepen, zwangerschap, enz.

HAE-aanval	Datum:	Datum:	Datum:
Begin van de aanval			
Plaats(en) van de zwelling			
Ernst licht / matig / ernstig			
Behandeling(en) - dosis - lot-/partijnummer			
Tijdstip van de behandeling			
Herstel van aanval			
Mogelijk uitlokkende factor(en)			
Eventuele bijwerkingen* of doorbraakaanvallen			

* Noteer bijzondere gebeurtenissen ook op de kalender, bijv. operatie, tandheelkundige ingrepen, zwangerschap, enz.

HAE-aanval	Datum:	Datum:	Datum:
Begin van de aanval			
Plaats(en) van de zwelling			
Ernst licht / matig / ernstig			
Behandeling(en) - dosis - lot-/partijnummer			
Tijdstip van de behandeling			
Herstel van aanval			
Mogelijk uitlokkende factor(en)			
Eventuele bijwerkingen* of doorbraakaanvallen			

* Noteer bijzondere gebeurtenissen ook op de kalender, bijv. operatie, tandheelkundige ingrepen, zwangerschap, enz.

HAE-aanval	Datum:	Datum:	Datum:
Begin van de aanval			
Plaats(en) van de zwelling			
Ernst licht / matig / ernstig			
Behandeling(en) - dosis - lot-/partijnummer			
Tijdstip van de behandeling			
Herstel van aanval			
Mogelijk uitlokkende factor(en)			
Eventuele bijwerkingen* of doorbraakaanvallen			

* Noteer bijzondere gebeurtenissen ook op de kalender, bijv. operatie, tandheelkundige ingrepen, zwangerschap, enz.

HAE-aanval	Datum:	Datum:	Datum:
Begin van de aanval			
Plaats(en) van de zwelling			
Ernst licht / matig / ernstig			
Behandeling(en) - dosis - lot-/partijnummer			
Tijdstip van de behandeling			
Herstel van aanval			
Mogelijk uitlokkende factor(en)			
Eventuele bijwerkingen* of doorbraakaanvallen			

* Noteer bijzondere gebeurtenissen ook op de kalender, bijv. operatie, tandheelkundige ingrepen, zwangerschap, enz.

HAE-aanval	Datum:	Datum:	Datum:
Begin van de aanval			
Plaats(en) van de zwelling			
Ernst licht / matig / ernstig			
Behandeling(en) - dosis - lot-/partijnummer			
Tijdstip van de behandeling			
Herstel van aanval			
Mogelijk uitlokkende factor(en)			
Eventuele bijwerkingen* of doorbraakaanvallen			

* Noteer bijzondere gebeurtenissen ook op de kalender, bijv. operatie, tandheelkundige ingrepen, zwangerschap, enz.

HAE-aanval	Datum:	Datum:	Datum:
Begin van de aanval			
Plaats(en) van de zwelling			
Ernst licht / matig / ernstig			
Behandeling(en) - dosis - lot-/partijnummer			
Tijdstip van de behandeling			
Herstel van aanval			
Mogelijk uitlokkende factor(en)			
Eventuele bijwerkingen* of doorbraakaanvallen			

* Noteer bijzondere gebeurtenissen ook op de kalender, bijv. operatie, tandheelkundige ingrepen, zwangerschap, enz.

HAE-aanval	Datum:	Datum:	Datum:
Begin van de aanval			
Plaats(en) van de zwelling			
Ernst licht / matig / ernstig			
Behandeling(en) - dosis - lot-/partijnummer			
Tijdstip van de behandeling			
Herstel van aanval			
Mogelijk uitlokkende factor(en)			
Eventuele bijwerkingen* of doorbraakaanvallen			

* Noteer bijzondere gebeurtenissen ook op de kalender, bijv. operatie, tandheelkundige ingrepen, zwangerschap, enz.

HAE-aanval	Datum:	Datum:	Datum:
Begin van de aanval			
Plaats(en) van de zwelling			
Ernst licht / matig / ernstig			
Behandeling(en) - dosis - lot-/partijnummer			
Tijdstip van de behandeling			
Herstel van aanval			
Mogelijk uitlokkende factor(en)			
Eventuele bijwerkingen* of doorbraakaanvallen			

* Noteer bijzondere gebeurtenissen ook op de kalender, bijv. operatie, tandheelkundige ingrepen, zwangerschap, enz.

HAE-aanval	Datum:	Datum:	Datum:
Begin van de aanval			
Plaats(en) van de zwelling			
Ernst licht / matig / ernstig			
Behandeling(en) - dosis - lot-/partijnummer			
Tijdstip van de behandeling			
Herstel van aanval			
Mogelijk uitlokkende factor(en)			
Eventuele bijwerkingen* of doorbraakaanvallen			

* Noteer bijzondere gebeurtenissen ook op de kalender, bijv. operatie, tandheelkundige ingrepen, zwangerschap, enz.

HAE-aanval	Datum:	Datum:	Datum:
Begin van de aanval			
Plaats(en) van de zwelling			
Ernst licht / matig / ernstig			
Behandeling(en) - dosis - lot-/partijnummer			
Tijdstip van de behandeling			
Herstel van aanval			
Mogelijk uitlokkende factor(en)			
Eventuele bijwerkingen* of doorbraakaanvallen			

* Noteer bijzondere gebeurtenissen ook op de kalender, bijv. operatie, tandheelkundige ingrepen, zwangerschap, enz.

HAE-aanval	Datum:	Datum:	Datum:
Begin van de aanval			
Plaats(en) van de zwelling			
Ernst licht / matig / ernstig			
Behandeling(en) - dosis - lot-/partijnummer			
Tijdstip van de behandeling			
Herstel van aanval			
Mogelijk uitlokkende factor(en)			
Eventuele bijwerkingen* of doorbraakaanvallen			

* Noteer bijzondere gebeurtenissen ook op de kalender, bijv. operatie, tandheelkundige ingrepen, zwangerschap, enz.

Opmerkingen:

A grid of 20 horizontal dotted lines for notes, organized into two columns of 10 lines each.

Pharming Group N.V.
Darwinweg 24
2333 CR Leiden
Nederland

Goedkeuringsdatum:
Januari 2021

2020/NP-NL-005