

Konestat alfa, RUCONEST®

EDUKAČNÍ MATERIÁL PRO PŘEDEPISUJÍCÍ LÉKAŘE

Verze: 8.0 CZ

Schváleno SÚKL: 10/2020

Shrnutí

RUCONEST® (konestat alfa), rekombinantní lidský inhibitor C1 esterázy (rhC1-INH), pochází z mléka transgenních králíků exprimujících gen kódující lidský C1-INH. Jako u jiných intravenózně podávaných bílkovinných přípravků nelze vyloučit hypersenzitivní reakce a před zahájením léčby přípravkem RUCONEST® nebo v případě, že jsou po podání přípravku RUCONEST® pozorovány alergické reakce či nedostatečná klinická odpověď, je nutné provést několik opatření.

Jedná se o následující opatření:

i. Před zahájením léčby přípravkem RUCONEST® musí anamnéza všech pacientů obsahovat zhodnocení, zda pacient nevykazuje známky a příznaky alergie na králíky. Je možné, že na alergii v rané fázi života si pacient nevzpomene nebo si své alergie na králíčí srst není vědom. Lékař musí položit náležité otázky, aby zjistil, zda pacient nemůže alergii na králíčí srst mít. Takové otázky mohou zahrnovat:

- a. Byl/a jste v minulosti v kontaktu s králíky?
- b. Zaznamenal/a jste při kontaktu s králíky svědění, vyrážku, kýchání, svědění nosu nebo rýmu, červené nebo svědící oči, kašel, dušnost nebo sípání nebo vám jiným způsobem nebylo dobře?

Pokud je odpověď na druhou otázku kladná, je nutné zvážit alternativní léčbu nekrálíčího původu.

ii. Je důležité, aby ošetřující lékař pacienty důkladně obeznámil s příznaky hypersenzitivity nebo alergie (kopřivka, generalizovaná kopřivka, pocit tíže na hrudi, sípání, hypotenze a anafylaxe) a ujistil se, že si pacienti uvědomují závažnost těchto příznaků a v případě jejich objevení lékaře okamžitě kontaktují.

iii. Upozornění na to, že je nutné okamžitě hlásit jakékoli alergické reakce na králíky, je nutné pacientům pravidelně opakovat.

iv. Pokud je pacientům předepsán přípravek Ruconest® 2100 jednotek prášek pro injekční roztok, je potřeba jim dát Kartu pacienta a příbalovou informaci o přípravku.

v. Pokud je pacientům předepsán přípravek Ruconest® 2100 jednotek prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok, je potřeba jim dát za účelem bezpečného používání v domácím prostředí Kartu pacienta, příbalovou informaci o přípravku, Deník pro pacienty a Kontrolní seznam pro pacienty.

V případě vážné hypersenzitivity/nežádoucích imunologických reakcí po podání přípravku RUCONEST® musí tuto skutečnost lékaři hlásit prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků:

Jakékoli podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek a jiné skutečnosti závažné pro zdraví léčených osob musí být hlášeno Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv.

Podrobnosti o hlášení najdete na: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>.

Adresa pro zaslání je Státní ústav pro kontrolu léčiv, odbor farmakovigilance, Šrobárova 48, Praha 10, 100 41, email: farmakovigilance@sukl.cz.

RUCONEST® je biologický léčivý přípravek, v případě hlášení nežádoucího účinku je třeba doplnit i přesný obchodní název a číslo šarže. Název LP a číslo šarže musí být jasně vyznačeno v pacientově dokumentaci.

Tato informace může být také hlášena společnosti Pharming Group N.V. prostřednictvím e-mailu safety.cz@pharming.com.

Před předepsáním a podáním přípravku RUCONEST® je nutné prostudovat Souhrn údajů o přípravku.

Aktuálně platný SmPC lze vyhledat na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv v sekci Databáze léků na adrese <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>.

Pro přípravek RUCONEST® (konestat alfa) byl zaveden postmarketingový registr, do kterého by měli být pacienti zařazeni. Další informace získáte zasláním e-mailu na adresu medinfo.cz@pharming.com.

Úvod

Léčivou látkou v přípravku RUCONEST® je rekombinantní lidský C1 inhibitor (rhC1-INH) (konestat alfa). Sekvence aminokyselin rekombinantní formy je identická se sekvencí endogenního lidského C1-INH. RUCONEST® je vytvářen v králičích buňkách prsních žláz a purifikován z mléka transgenních králíků exprimujících gen kódující C1-INH. Ačkoli byl proces purifikace navržen tak, aby v maximální možné míře eliminoval nečistoty pocházející z hostitelského organismu (HRI) s původem v králičím mléku, přípravek RUCONEST® obsahuje stopy králičích bílkovin.

Rekombinantní bílkovinné přípravky jako RUCONEST® mohou vyvolat protilátky proti rekombinantní bílkovině a jejímu endogennímu protějšku i proti nečistotám pocházejícím z hostitelského organismu (HRI).

Jako u jiných intravenózně podávaných bílkovinných přípravků nelze vyloučit hypersenzitivní reakce. Před zahájením léčby přípravkem RUCONEST® je nutné u pacientů zjistit, zda netrpí prokázanou alergií na králíky nebo podezřením na ni. V takovém případě je nutné zvážit alternativní léčbu nekráličího původu. Pacienti musí být důkladně monitorováni a pečlivě sledováni, zda nevykazují příznaky hypersenzitivity během a ihned po podávání přípravku. V případě anafylaktických reakcí nebo šoku je nutné poskytnout rychlou lékařskou pomoc.

Léčbu přípravkem RUCONEST® je nutné zahájit pod dohledem lékaře, který má s diagnózou a léčbou vrozeného angioedému zkušenosti, a musí být podávána zdravotnickým pracovníkem.

Možným reakcím imunitního systému souvisejícím s přípravkem RUCONEST® se věnují tři kapitoly:

1. Hypersenzitivita typu I (okamžitá nebo anafylaktická reakce),
2. Neutralizující protilátky (způsobí snížení účinnosti),
3. Hypersenzitivita typu III (hypersenzitivita způsobená imunokomplexy).

Každá z těchto kapitol se věnuje:

- **mechanizmům** zapojeným v těchto reakcích,
- **faktům** a poznatkům dokládajícím riziko,
- **testům**, kterých lze využít k prevenci takovýchto reakcí, nebo testům, které jsou k dispozici pro vyšetření příhod, u nichž existuje podezření na imunologický základ,
- **léčbě** a jejím důsledkům.

1 HYPERSENZITIVITA TYPU I (okamžitá nebo anafylaktická reakce)

Mechanismus:

Hypersenzitivita typu I se může projevovat jako kopřivka, zánět spojivek, rinitida, dušnost nebo šok a je zprostředkována IgE protilátkami. Hypersenzitivitu typu I může být obtížné odlišit od vrozeného angioedému. IgE protilátky jsou indukovány předchozím vystavením se antigenům stejným nebo podobným těm, které reakci spustily. Například:

- Pacienti alergičtí na králíky mohou mít preexistující IgE protilátky, které mohou reagovat na stopy nečistot králičí bílkoviny v přípravku RUCONEST®.
- Přestože se zkřížená reaktivita mezi kravským mlékem a králičím mlékem nepovažuje za pravděpodobnou, možnost takovéto zkřížené reaktivity u pacienta, jenž má průkaz klinické alergie na kravské mléko, nelze vyloučit a pacient musí být po podání přípravku RUCONEST® sledován pro možné známky a příznaky hypersenzitivity.

Fakta:

V rámci programu klinické studie přípravku RUCONEST® se u jednoho zdravého dobrovolníka po prvním podání přípravku RUCONEST® projevila hypersenzitivní reakce typu I. U tohoto subjektu nebyla odhalena preexistující alergie na králíky. Mezitím bylo v klinických studiích s přípravkem RUCONEST® podáno více než 1 500 dávek 268 subjektům bez dalších hlášení vážné hypersenzitivity/anafylaktických reakcí.

Anamnéza:

Z důvodu rizika možných alergických reakcí je přípravek RUCONEST® kontraindikován u pacientů se **známou nebo předpokládanou alergií na králíky** a proto:

- Před zahájením léčby přípravkem RUCONEST® je nutné vyhodnotit minulost a aktuální anamnézu všech pacientů a zaměřit se na známou alergii na králíky nebo podezření na ni.

Léčba:

U pacientů léčených přípravkem RUCONEST® je potřeba sledovat, zda během a ihned po podávání přípravku nevykazují klinické známky a příznaky hypersenzitivity.

V případě anafylaktických reakcí nebo šoku je nutné poskytnout rychlou lékařskou pomoc.

Je důležité pacienty obeznámit s časnými známkami hypersenzitivních reakcí, mezi které patří kopřivka, generalizovaná kopřivka, pocit tíže na hrudi, dušnost, hypotenze a anafylaxe, a poučit je, že pokud se některý z těchto příznaků objeví, musí okamžitě upozornit svého lékaře.

Pacientům je nutné opakovaně připomínat, aby hlásili jakékoli alergické reakce na králíky (např. při nejbližší návštěvě ošetřujícího lékaře).

Je také důležité vysvětlit pacientovi rozdíl mezi záchvatem vrozeného angioedému a hypersenzitivní reakcí.

Pokud existuje podezření na hypersenzitivitu typu I na přípravek RUCONEST® nebo se objeví příznaky alergie, pacienti musí okamžitě ukončit léčbu přípravkem RUCONEST®. Je nutné zvážit jiné možnosti léčby nekráličího původu.

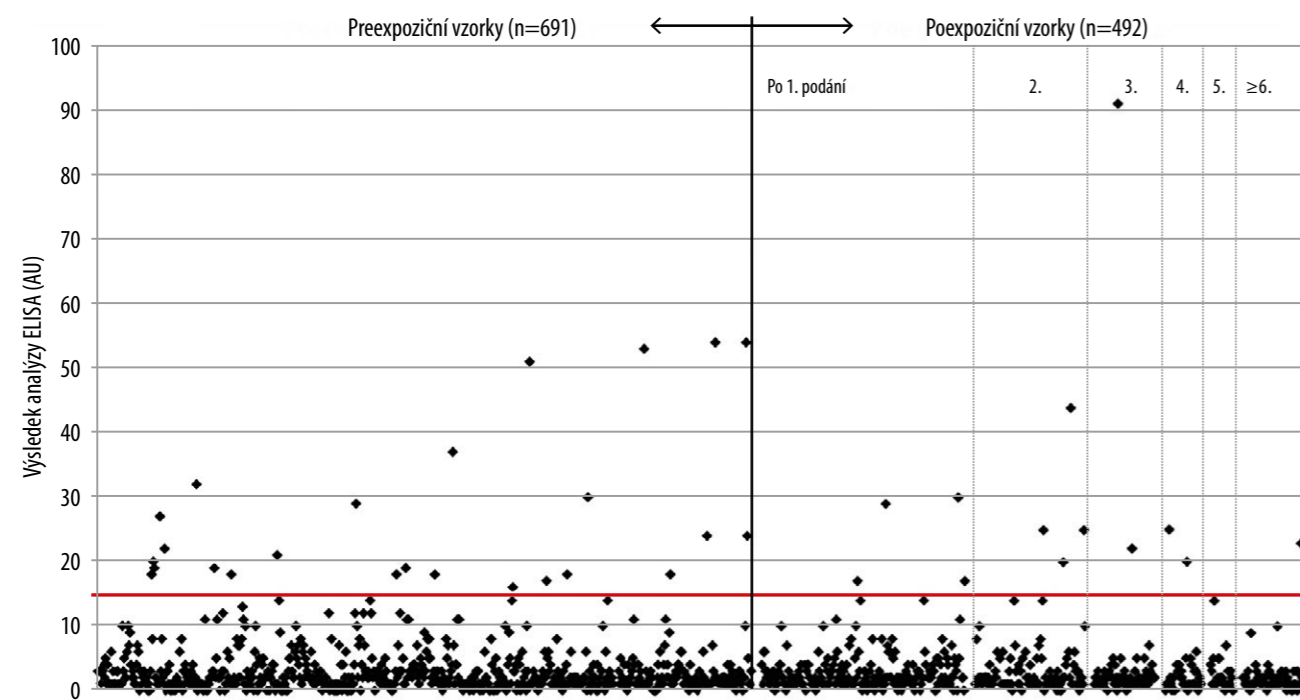
2 NEUTRALIZUJÍCÍ PROTILÁTKY (způsobí snížení účinnosti)

Mechanismus:

Vznik neutralizujících protilátek proti C1-INH může snížit hladiny funkčního C1-INH a způsobit nízkou klinickou odpověď (níže jsou uvedena kritéria, která mohou vést k imunologickému testování). Pokud by se protilátky vázaly na endogenní C1-INH, byl by klinický stav srovnatelný se stavem získaného angioedému (AAE), což je vzácné onemocnění obvykle způsobené přítomností neutralizujících protilátek proti endogennímu C1-INH, vytvořených lymfomem nebo spojených s autoimunitním onemocněním.

Fakta:

Během klinické studie byly odebrány vzorky plazmy před i po podání přípravku. Přítomnost protilátek proti C1-INH ve vzorcích plazmy byla prověřena použitím 6 různých analýz ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assays – imunoanalýza s vázaným enzymem na imunosorbent), s jejichž pomocí byly zjištěny IgM, IgG a IgA protilátky proti pdC1-INH a proti rhC1-INH (výsledky IgG protilátek jsou uvedeny na obrázku níže).



Na obrázku jsou uvedeny počty IgG protilátek proti rhC1-INH u pacientů s vrozeným angioedémem před 1. podáním rhC1-INH a po podání rhC1-INH. Vodorovná červená čára představuje hraniční úroveň analýzy ELISA. Poslední sloupec je souhrnem všech poexpozičních vzorků od subjektů, kteří dostali mezi 6 až 26 podáními přípravku.

Vzorky plazmy s hodnotami přesahujícími hraniční úroveň byly testovány na neutralizující protilátky proti C1-INH. Výsledky jsou shrnuty následovně:

- Nebyly pozorovány žádné trvalé protilátkové odpovědi na pdC1-INH ani na rhC1-INH.
- Nebyly nalezeny žádné neutralizující protilátky proti C1-INH.

Testy:

Klinické podezření na neutralizující protilátky může mít počátek v nízké klinické odpovědi:

- (a) V případě dvou po sobě jdoucích akutních záchvatů angioedému u pacientů s vrozeným angioedémem, kteří dříve reagovali na léčbu přípravkem RUCONEST® o velikosti dávky 50 j./kg; nutnost dvou dávek přípravku RUCONEST®, aby byl záchvat léčen.

A/NEBO

- (b) V případě dvou po sobě jdoucích akutních záchvatů angioedému u pacientů s vrozeným angioedémem, kteří dříve reagovali na léčbu přípravkem RUCONEST® o velikosti dávky 50 j./kg; žádná reakce na léčbu přípravkem RUCONEST® během 4 hodin navzdory adekvátnímu dávkování 50 j./kg.

Prvním doporučovaným diagnostickým krokem je změření aktivity funkčního C1-INH 15 minut po infuzi dávky o velikosti 50 j./kg přípravku RUCONEST®. Koncentrace $> 0,7$ j./ml vylučuje přítomnost klinicky významných neutralizujících protilátek.

Společnost Pharming Technologies B.V. poskytuje přístup k programu imunologických laboratorních vyšetření pro sledování vzniku podezřelých neutralizujících protilátek. Tato vyšetření budou poskytnuta zdarma. Tento

program by měl být zvážen u pacientů s vrozeným angioedémem, kteří splňují kritéria (a) nebo (b) uvedená výše a u kterých funkční C1-INH 15 minut po infuzi dávky o velikosti 50 j./kg přípravku RUCONEST® nedosáhl hodnoty $> 0,7$ j./ml (viz výše):

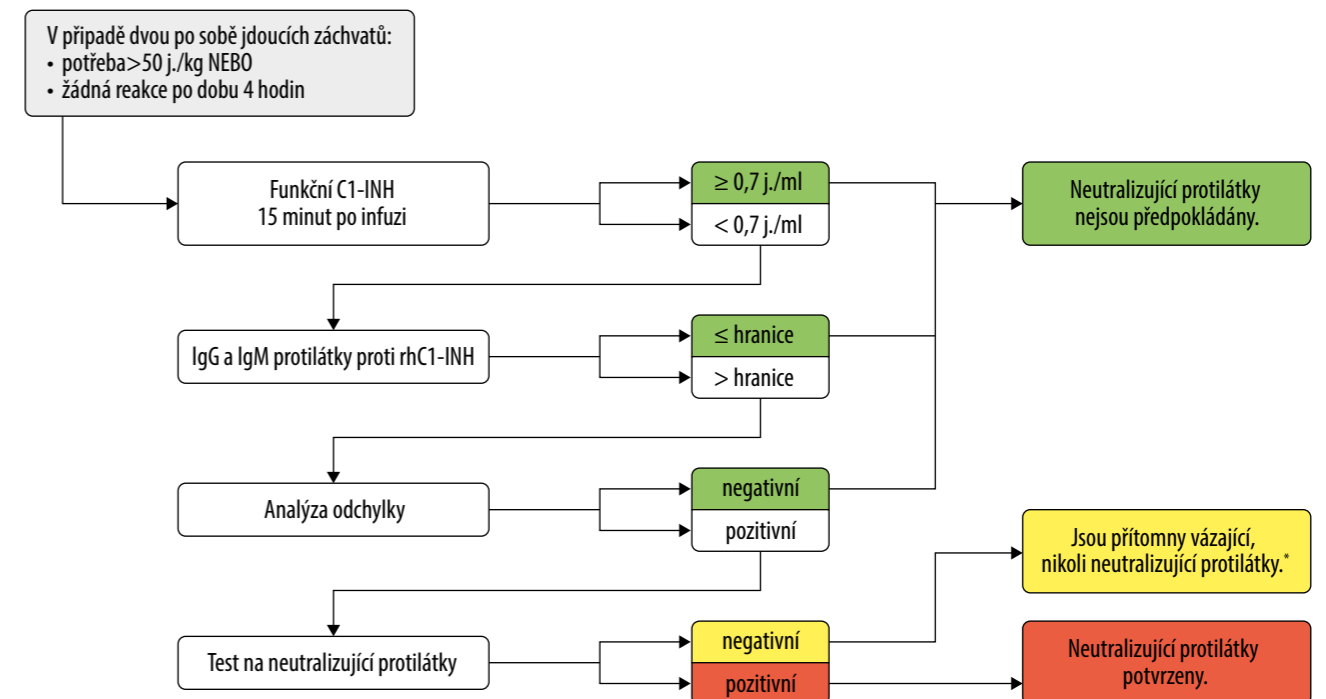
O testovací soupravu můžete požádat odesláním e-mailu na adresu: medinfo.cz@pharming.com.

Odběr vzorku plazmy a postupy expedice jsou podrobně popsány v DODATKU A.

Vzorky budou testovány podle následujícího algoritmu:

- Testy ELISA odhalují přítomnost IgG a IgM protilátek proti rhC1-INH. Tyto testy jsou založeny na vázání těchto protilátek na imobilizovaný rhC1-INH.
- Pokud budou výsledné hodnoty některého z testů na protilátky proti rhC1-INH přesahovat hraniční úroveň, bude proveden potvrzující test odchylky, aby bylo možné rozlišit specifické a nespecifické odpovědi.
- Pokud budou specifické protilátky potvrzeny, bude prostřednictvím analýzy neutralizačních protilátek testována schopnost těchto protilátek neutralizovat funkční pdC1-INH.

Úplná strategie testování podezřelých neutralizačních protilátek je shrnuta v rozpisu níže.



* Tyto protilátky mohou zvýšit clearance rhC1-INH

Léčba:

Klinický obraz a možnosti léčby pacientů s neutralizujícími protilátkami by byly jako u pacientů se získaným angioedémem (AAE). Akutní záchvaty získaného angioedému obvykle vyžadují vyšší dávky C1-INH než záchvaty vrozeného angioedému. Podání C1-INH je možnou léčbou v případě život

ohrožujícího záchvatu získaného angioedému. Kromě podpůrné léčby, jakou je například intubace v případě život ohrožujících záchvatů, lze také zvážit léčbu icatibantem.

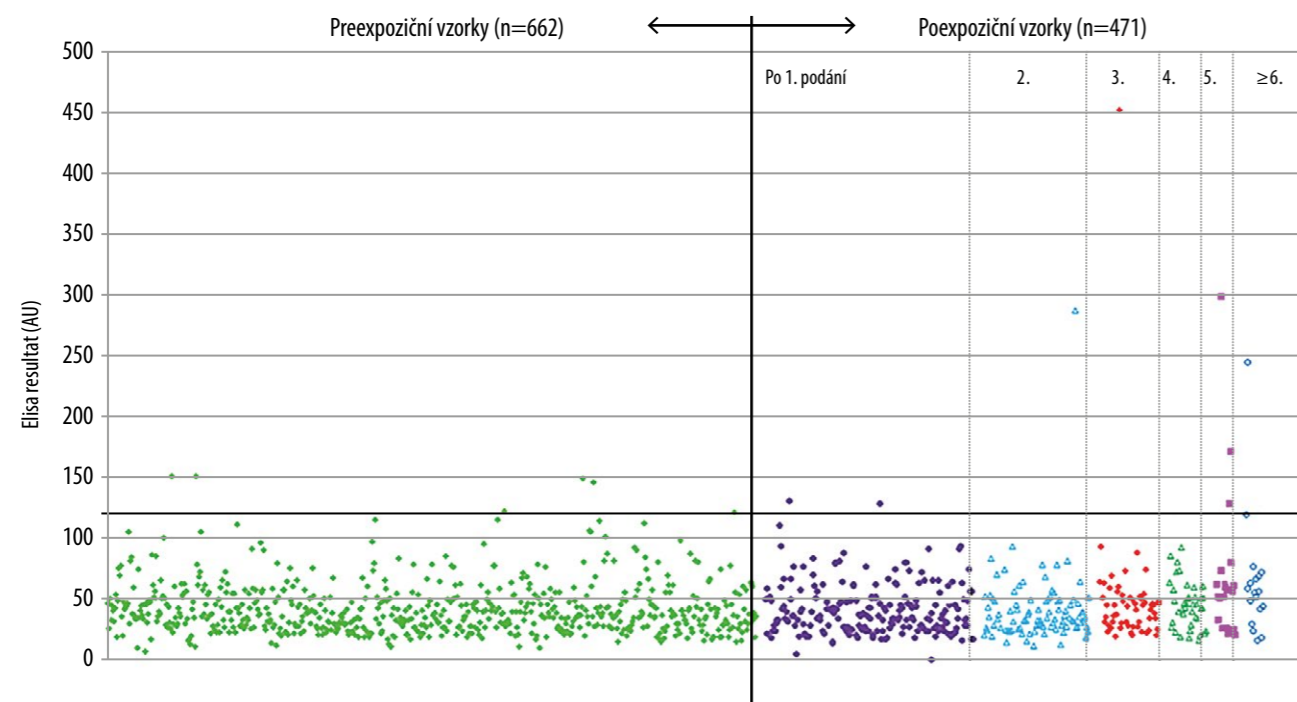
3 HYPERSENZITIVITA TYPU III (hypersenzitivita způsobená imunokomplexy)

Mechanismus:

Tvorba protilátek proti C1-INH nebo proti nečistotám pocházejícím z hostitelského organismu (HRI) může vyústit v hypersenzitivitu typu III. Reakce zprostředkovaná imunokomplexy může být generalizována nebo se může týkat jednotlivých orgánů (příznaky transfúzní reakce nebo sérová nemoc).

Fakta:

Během klinické studie byly odebrány vzorky plazmy před i po podání přípravku. Kromě screeningu protilátek proti C1-INH popsanému výše byla analýza ELISA použita také ke zjištění přítomnosti IgM, IgG a IgA protilátek proti nečistotám pocházejícím z hostitelského organismu (HRI) (výsledky jsou uvedeny na obrázku níže).



Na obrázku je uvedena analýza protilátek proti nečistotám pocházejícím z hostitelského organismu (HRI) u symptomatických pacientů s vrozeným angioedémem po opakovaném podání rhC1-INH. Červená čára představuje hraniční úroveň analýzy ELISA. Poslední sloupec je souhrnem všech poexpozičních vzorků od subjektů, kteří dostali mezi 6 až 26 podáními přípravku.

Vzorky plazmy označené při screeningu analýzou ELISA jako pozitivní byly testovány v potvrzující analýze odchylky. Výsledky jsou shrnuty následovně:

- Nebyly pozorovány žádné trvalé protilátkové odpovědi na C1-INH.
- U některých pacientů byly zjištěny hodnoty protilátek proti nečistotám pocházejícím z hostitelského organismu (HRI) přesahující hraniční úroveň, ale nebyly spojeny s žádnými klinickými příznaky imunologické reakce.

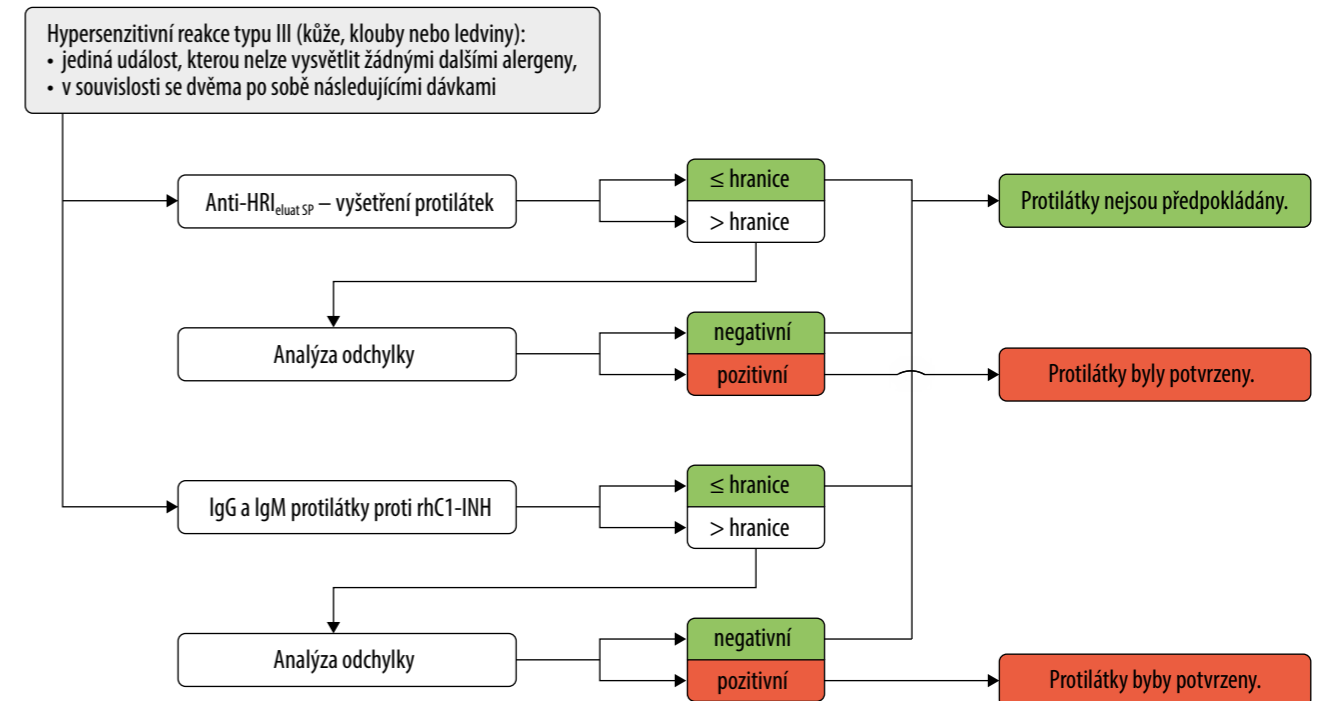
Testy:

Společnost Pharming Technologies B.V. poskytuje přístup k programu imunologických laboratorních vyšetření, která dále zkoumají podezřelé hypersenzitivní reakce. Tato vyšetření budou poskytnuta zdarma. Tento program by měl být zvážen u pacientů s vrozeným angioedémem, kteří splňují kritéria (c) nebo (d) uvedená níže:

- (c) Hypersenzitivní reakce typu III (příznaky s projevy na kůži, kloubech nebo ledvinách) vzniklá během dní nebo týdnů následujících po podání přípravku RUCONEST[®], která nemůže být po prošetření dalších příčin zcela vysvětlena expozicí dalším antigenům a reakcí na ně.
- (d) Hypersenzitivní reakce typu III ve dvou po sobě jdoucích projevech během dní nebo týdnů následujících po podání přípravku RUCONEST[®].

O testovací soupravu můžete požádat odesláním e-mailu na adresu medinfo.cz@pharming.com.

Odběr vzorku plazmy a postupy expedice jsou podrobně popsány v DODATKU A.



Léčba:

Pozitivní výsledky vyšetření protilátek by měly zamezit veškeré další léčbě přípravkem RUCONEST[®]. Akutní symptomatická léčba senzitivity typu III zahrnuje protizánětlivé látky.

Vzorky budou testovány podle následujícího algoritmu:

- Testy ELISA odhalují přítomnost IgG a IgM protilátek proti rhC1-INH. Tyto testy jsou založeny na vazbě těchto protilátek na imobilizovaný rhC1-INH.
- Pokud budou výsledné hodnoty některého z testů na protilátky proti rhC1-INH přesahovat hraniční úroveň, bude proveden potvrzující test odchylky, aby bylo možné rozlišit specifické a nespecifické odpovědi.
- Další analýza ELISA odhalí přítomnost celkového množství imunoglobulinu proti nečistotám pocházejícím z hostitelského organismu (HRI). Tato analýza ELISA anti-HRI_{eluat SP} měří vazbu protilátek na antigeny získané v prvním kroku purifikace výrobního postupu (eluát SP). Proto je tato analýza velmi specifická a citlivá na nečistoty pocházející z hostitelského organismu (HRI) v přípravku RUCONEST[®].
- Pokud jsou při vyšetření anti-HRI_{eluat SP} pozorovány hodnoty přesahující hraniční úroveň, bude na vzorku proveden potvrzující test odchylky, aby bylo možné rozlišit specifické a nespecifické odpovědi.

Úplná strategie testování suspektní hypersenzitivity typu III na přípravek RUCONEST[®] je shrnuta v rozpisu níže.

Verze: 8.0 CZ
Schváleno SÚKL: 10/2020