

BEKEMV▼ (ekulizumab)

Vodič za liječnike

Važne informacije za zdravstvene radnike o ozbiljnim nuspojavama ili reakcijama na lijek BEKEMV

Ovaj Vodič za liječnike predstavlja edukacijski materijal koji je obavezan kao uvjet za stavljanje lijeka BEKEMV u promet, u cilju dodatne minimizacije važnih odabranih rizika.

Bez promidžbenog sadržaja.

Informacije navedene u ovom edukacijskom materijalu ne zamjenjuju one navedene u sažetku opisa svojstava lijeka. Za potpune informacije prije primjene lijeka molimo da pročitate sažetak opisa svojstava lijeka (dostupan na www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova).

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Upute za prijavljivanje dostupne su na www.halmed.hr.

Ovaj edukacijski materijal možete pronaći na internetskim stranicama Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) u dijelu Farmakovigilancija/Mjere minimizacije rizika.

Sadržaj

UVOD.....	3
BEKEMV INDIKACIJE ¹	3
VAŽNE SIGURNOSNE INFORMACIJE ¹	3
NASLJEDNO NEPODNOŠENJE FRUKTOZE	3
RIZIK OD TEŠKE MENINGOKOKNE INFEKCIJE I SEPSE	3
DRUGE SISTEMSKE INFEKCIJE	5
DRUGE OZBILJNE NUSPOJAVE ¹	6
UPOZORENJE O SADRŽAJU SORBITOLA.....	7
RIZICI POVEZANI S PREKIDOM LIJEČENJA LIJEKOM BEKEMV ¹	7
REFERENCE.....	8
PRIJAVLJIVANJE NUSPOJAVA.....	8
DODATNE INFORMACIJE.....	9

UVOD

Cilj ovog vodiča je educirati i/ili podsjetiti zdravstvene radnike na mjere prevencije, otkrivanja, pažljivog praćenja i/ili odgovarajućeg upravljanja odabranim sigurnosnim rizicima povezanim s lijekom BEKEMV.

Ovaj vodič se treba koristiti u kombinaciji sa sažetkom opisa svojstava lijeka za lijek BEKEMV (ekulizumab).

Dobit ćete sljedeće materijale koje je potrebno dati svakom bolesniku koje se liječi lijekom BEKEMV:

- **Kartica za bolesnika:** Pruža informacije bolesnicima i zdravstvenim radnicima o rizicima meningokokne infekcije povezane s lijekom BEKEMV i upozorenje o sadržaju sorbitola.
- **Vodič za bolesnike/roditelje:** Pruža informacije bolesnicima i roditeljima/skrbnicima o lijeku BEKEMV.
- **Uputa o lijeku**

BEKEMV INDIKACIJE¹

BEKEMV je indiciran u odraslih i djece za liječenje:

- Paroksizmalne noćne hemoglobinurije (PNH). Dokazana klinička korist pokazala se u bolesnika s hemolizom i kliničkim simptomom (simptomima) koji ukazuje na visokoaktivnu bolest, bez obzira na prethodne transfuzije.
- Atipičnog hemolitičko-uremijskog sindroma (aHUS).

VAŽNE SIGURNOSNE INFORMACIJE¹

NASLJEDNO NEPODNOŠENJE FRUKTOZE

Lijek BEKEMV kontraindiciran je u osoba s nasljednim nepodnošenjem fruktoze (eng. hereditary fructose intolerance, HFI) neovisno o njihovoj dobi i u dojenčadi i djece mlađe od 2 godine budući da njima možda još nije dijagnosticirano nasljedno nepodnošenje fruktoze HFI³. Molimo pogledajte upozorenje o sadržaju sorbitola na stranicama 6. i 7.

RIZIK OD TEŠKE MENINGOKOKNE INFEKCIJE I SEPSE

Zbog mehanizma djelovanja ekulizumab povećava rizik od teške infekcije i sepse, osobito meningokokne infekcije (*Neisseria meningitidis*). U bolesnika liječenih ekulizumabom prijavljeni su slučajevi ozbiljnih ili smrtonosnih meningokoknih infekcija.

- Meningokokna infekcija u bolesnika liječenih ekulizumabom često se prezentira sepsom.
- Sve bolesnike treba pratiti zbog ranih znakova meningokoknih infekcija te ih odmah pregledati u slučaju sumnje na infekciju te, ako je potrebno, liječiti odgovarajućim antibioticima.

Potrebno je poduzeti sljedeće korake kako bi se smanjio rizik od infekcije kao i rizik od loših ishoda nakon infekcije:

***Neisseria meningitidis*: Cijepljenje i antibiotska profilaksa**

- Cijepite bolesnike s meningokoknim cjepivom najmanje 2 tjedna prije primanja lijeka BEKEMV, osim ako rizik od odgode liječenja lijekom BEKEMV nadilazi rizik od razvoja meningokokne infekcije.
- Za sprječavanje najčešćih patogenih seroloških skupina meningokoka preporučuju se cjepiva protiv seroloških skupina A, C, Y, W 135. Preporučuje se i cjepivo protiv serološke skupine B ako je dostupno.
- Cijepite prema važećim nacionalnim smjernicama za cijepljenje.²
- Cijepljenje možda neće biti dovoljno za sprječavanje meningokokne infekcije. Potrebno je razmotriti službene smjernice o odgovarajućoj primjeni antibakterijskih lijekova.
- Sve bolesnike treba nadzirati zbog pojave ranih znakova meningokokne infekcije, odmah ih pregledati ako se sumnja na infekciju te, po potrebi, liječiti odgovarajućim antibioticima.
- Bolesnici koji započnu liječenje lijekom BEKEMV prije nego što je proteklo 2 tjedna od tetravalentnog meningokoknog cjepiva, moraju uz liječenje primati profilaktičku terapiju odgovarajućim antibioticima do 2 tjedna nakon cijepljenja.
- Tijekom liječenja lijekom Bekemv potrebno je provesti ponovljeno cijepljenje sukladno važećim nacionalnim smjernicama za primjenu cjepiva u bolesnika liječenih inhibitorima komplementa.

Utjecaj cijepljenja na osnovnu bolest

Cijepljenje ili ponovno cijepljenje može dodatno aktivirati komplement i, kao rezultat toga, bolesnici s komplementom posredovanim bolestima uključujući PNH i aHUS, mogu imati pojačane znakove i simptome svoje osnovne bolesti, kao što je hemoliza (PNH) i trombotična mikroangiopatija TMA (aHUS). Stoga bolesnike treba pomno nadzirati zbog moguće pojave simptoma bolesti nakon preporučenog cijepljenja.

ZNAKOVI I SIMPTOMI TEŠKE INFEKCIJE

Uručite Vodič za bolesnike/roditelje. Objasnite sadržaj vodiča bolesnicima ili roditeljima/skrbnicima bolesnika koji se liječe ekulizumabom kako bi se povećala njihova svijest o mogućim ozbiljnim infekcijama te odgovarajućim znakovima i simptomima² koji uključuju:

<ul style="list-style-type: none"> • Glavobolju s mučninom ili povraćanjem • Glavobolju s ukočenim vratom ili leđima • Vrućicu • Osip 	<ul style="list-style-type: none"> • Zbunjenost • Jaku bol u mišićima u kombinaciji sa simptomima sličnim gripi • Osjetljivost na svjetlo
---	--

U djece dodatni znakovi i simptomi pored gore navedenih mogu uključivati:	
<ul style="list-style-type: none"> • Ubrzano disanje • Hladne ruke i stopala • Odbijanje hrane i/ili povraćanje • Neobično plakanje ili stenjanje 	<ul style="list-style-type: none"> • Ukočen vrat • Pospanost ili teško buđenje • Razdražljivost • Drhtanje i bol u nogama

Uručite Karticu sa sigurnosnim informacijama za bolesnika bolesnicima koji se liječe lijekom ekulizumab i objasnite ima da je moraju stalno nositi i pokazati svakom zdravstvenom radniku kojeg posjete tijekom liječenja i 3 mjeseca nakon posljednje doze lijeka.

- Liječnici moraju s bolesnicima/roditeljima razgovarati o koristima i rizicima liječenja ekulizumabom .
- **Obavijestite bolesnike da, ako posumnjaju da oni/njihovo dijete imaju infekciju, trebaju potražiti hitni medicinski savjet.**
- Liječnici također trebaju objasniti:
 - o obvezi cijepljenja i/ili profilakse antibioticima prije početka liječenja lijekom BEKEMV
 - o rizicima od ozbiljnih metaboličkih oštećenja za bolesnike sa nasljednim nepodnošenjem fruktoze (HFI) ako su izloženi intravenskom sorbitolu (sorbitol je uključen u formulaciju lijeka BEKEMV)

Pobrinite se da roditelji/skrbnici mogu pouzdano prepoznati tipične simptome glavobolje, vrućice i ukočenosti vrata koji se mogu teško otkriti kod mlađe djece, pa ih morate naučiti da budu svjesni drugih simptoma, uključujući neaktivnost, razdražljivost, povraćanje i slabo hranjenje te da potraže hitnu medicinsku pomoć.

DRUGE SISTEMSKE INFEKCIJE

Infekcije pneumokokom i bakterijom *Haemophilus influenzae*

Bolesnici u dobi do 18 godina, prije početka terapije lijekom BEKEMV, moraju se cijepiti protiv pneumokoka i bakterije *Haemophilus influenzae*. Potrebno se strogo pridržavati nacionalnih smjernica za cijepljenje pojedine dobne skupine.

Infekcije bakterijama roda *Neisseria*

Zbog mehanizma djelovanja, liječenje ekulizumabom treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s aktivnim sistemskim infekcijama (osobito zbog bakterija roda *Neisseria* i enkapsuliranih bakterija).

Prijavljene su ozbiljne infekcije bakterijama roda *Neisseria* (ne samo bakterijom *Neisseria meningitidis*), uključujući i diseminirane gonokokne infekcije.

Liječnici trebaju savjetovati bolesnike o prevenciji gonoreje, na temelju savjeta za prevenciju drugih spolno prenosivih infekcija koje uključuju primjenu odgovarajuće barijerne kontracepcije i kondoma u spolno aktivnih bolesnika.

Infekcija plijesnima iz roda *Aspergillus*

U bolesnika liječenih ekulizumabom prijavljeni su slučajevi infekcija plijesnima iz roda *Aspergillus*, od kojih su neki imali smrtni ishod.

Potrebno je razmotriti osnovne faktore rizika kao što su dugotrajna primjena steroida, imunosupresivno liječenje, teška pancitopenija, izloženost na gradilištima ili mjestima rušenja te postojeće oštećenje pluća ili infekcija plijesnima iz roda *Aspergillus*. Ako se prije početka liječenja ekulizumabom utvrdi jedan od gore navedenih čimbenika rizika, preporučuje se poduzeti odgovarajuće mjere za ublažavanje rizika od infekcije plijesnima iz roda *Aspergillus*.

DRUGE OZBILJNE NUSPOJAVE¹

Infuzijske reakcije uključujući anafilaksiju

Kao i kod svih terapijskih proteina, primjena lijeka BEKEMV (ekulizumab) može rezultirati infuzijskim reakcijama ili imunogeničnošću, koja može prouzročiti alergijske ili reakcije preosjetljivosti (uključujući anafilaksu).

Bolesnike treba nadzirati jedan sat nakon infuzije. Ako se tijekom davanja lijeka BEKEMV pojavi nuspojava, liječnik može odrediti usporavanje ili zaustavljanje infuzije. Ako se infuzija uspori, ukupno trajanje infuzije ne smije biti dulje od dva sata u odraslih i četiri sata u pedijatrijskih bolesnika mlađih od 18 godina.

Imunogenost

U bolesnika liječenih ekulizumabom u kliničkim ispitivanjima rijetko su opaženi odgovori stvaranjem protutijela. Nije opažena jasna korelacija između razvoja protutijela i kliničkog odgovora ili štetnih događaja.

UPOZORENJE O SADRŽAJU SORBITOLA

Svaki ml ovog lijeka sadrži 50 mg sorbitola (E420). Bolesnici s nasljednim nepodnošenjem fruktoze (HFI³) ne smiju primiti ovaj lijek. U bolesnika s nasljednim nepodnošenjem fruktoze (HFI³) starijih od 2 godine razvija se spontana averzija prema hrani koja sadrži fruktozu, a ona može biti povezana s nastupom simptoma (povraćanje, probavni poremećaji, apatija, zaostajanje težinom i visinom). Stoga se u svakog bolesnika prije primanja lijeka BEKEMV mora uzeti detaljna anamneza u pogledu simptoma nasljednog nepodnošenja fruktoze (HFI³).

Nakon intravenske primjene lijeka koji sadrži sorbitol kao što je BEKEMV, bolesnici s nasljednim nepodnošenjem fruktoze (HFI³) mogu razviti hipoglikemiju, metaboličku acidozu, napadaje ili komu, što sve može bit opasno po život.

U slučaju nenamjerne primjene lijeka i sumnje na nepodnošenje fruktoze, infuziju treba odmah prekinuti, a postupcima intenzivnog liječenja ponovno uspostaviti normalnu glikemiju i stabilizirati funkciju organa. Kronična izloženost sorbitolu u bolesnika s nasljednim nepodnošenjem fruktoze (HFI³) može dovesti do zastoja u rastu te zatajenja jetre i zatajenja bubrega.

Dojenčad i djeca (mlađa od 2 godine) možda još nemaju dijagnosticirano nasljedno nepodnošenje fruktoze (HFI³). Lijekovi koji sadrže sorbitol/fruktozu, a daju se intravenski mogu biti opasni po život i kontraindicirani su u ovoj populaciji.

RIZICI POVEZANI S PREKIDOM LIJEČENJA LIJEKOM BEKEMV¹

Bolesnici sa PNH

Teška intravaskularna hemoliza

Bolesnici koji počnu uzimati lijek ekulizumab za liječenje PNH moraju nastaviti primati ekulizumab, čak i ako se čini da se njihovo stanje poboljšalo.

Međutim, bolesnike koji su prekinuli liječenje lijekom BEKEMV treba pažljivo pratiti zbog znakova i simptoma teške intravaskularne hemolize i drugih reakcija tijekom najmanje 8 tjedana. Radi se o teškoj hemolizi kad je serumski LDH viši od vrijednosti LDH prije liječenja i bolesnici imaju bilo koji od sljedećih kriterija: apsolutno smanjenje broja PNH klonalnih stanica za više od 25% (kad nema razrjeđenja zbog transfuzije) u roku jednog tjedna ili kraćem; razina hemoglobina < 5 g/dL ili smanjenje za > 4 g/dL u roku od jednog tjedna ili kraćem; angina; promjene mentalnog statusa; povećanje razine kreatinina u serumu za 50% ili tromboza.

U slučaju nastupa teške hemolize razmotrite sljedeće postupke/liječenje: transfuzija krvi (koncentrat eritrocita) ili zamjenska transfuzija ako PNH eritrociti čine >50% ukupnih eritrocita na protočnoj citometriji; antikoagulansi; kortikosteroidi ili ponovno uvođenje lijeka BEKEMV.

Bolesnici sa aHUS

Teška trombotična mikroangiopatija (TMA)

Bolesnici koji počnu uzimati lijek ekulizumab za liječenje aHUS moraju nastaviti primati ekulizumab, čak i ako se čini da se njihovo stanje poboljšalo.

U kliničkim ispitivanjima aHUS-a opažene su komplikacije povezane s teškom trombotičnom mikroangiopatijom (TMA) u bolesnika nakon prekida liječenja ekulizumabom.

Bolesnike koji prekinu liječenje lijekom BEKEMV treba pažljivo pratiti zbog moguće pojave znakova i simptoma TMA. To može uključivati:

- Bilo koja dva od sljedećih mjerenja ili ponovljenima mjerenjima bilo kojeg od sljedećih parametara:
 - Smanjenje broja trombocita za 25% ili više u odnosu na početne vrijednosti ili na vršne vrijednosti trombocita tijekom liječenja lijekom BEKEMV
 - Povećanje vrijednosti serumskog kreatinina za 25% ili više u usporedbi s početnom ili najnižom vrijednošću tijekom liječenja lijekom BEKEMV
 - Povećanje serumskog LDH za 25% ili više u usporedbi s početnom ili najnižom vrijednošću tijekom liječenja lijekom BEKEMV

ILI

- Bilo što od sljedećeg: promjena mentalnog statusa ili napadaji; angina ili dispneja; ili tromboza.

Ako se komplikacije teške trombotične mikroangiopatije pojave nakon prekida liječenja lijekom BEKEMV, razmotrite ponovno uvođenje lijeka BEKEMV, potporno liječenje pomoću plazmafereze/zamjene plazme/infuzije svježe zamrznute plazme ili odgovarajuće potporne mjere specifične za pojedine organe, uključujući dijalizu kao potporu bubrežne funkcije, respiratornu potporu mehaničkom ventilacijom ili antikoagulanse.

REFERENCE

1. BEKEMV Sažetak opisa svojstava lijeka. Amgen Technology (Ireland) UC.
2. Meningitis: <https://www.gov.uk/government/publications/meningococcal-disease-guidance-on-public-health-management>
3. Hereditary Fructose Intolerance: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK333439/>

PRIJAVLJIVANJE NUSPOJAVA

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Sve sumnje na nuspojave potrebno je prijaviti Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). HALMED poziva zdravstvene radnike da prijave sumnje na nuspojave putem informacijskog sustava OPeN koji je dostupan na internetskim stranicama HALMED-a (<https://open.halmed.hr>).

Nuspojave se mogu prijaviti i direktno tvrtki Amgen na adresu e-pošte: eu-hr-safety@amgen.com.

DODATNE INFORMACIJE

Ako imate bilo kakvih pitanja ili su Vam potrebne dodatne informacije o primjeni lijeka BEKEMV, obratite se putem e-pošte na: eu-si-medinfo@amgen.com ili putem telefona na broj: +385 1 562 57 29.

