

RUCONEST®

IMMUNOLOGISKA UTVÄRDERINGAR OCH SJÄLVADMINISTRERING

ICKE-SÄLJFRÄMJANDE UTBILDNINGSMATERIAL FÖR FÖRSKRIVARE

Sammanfattning

RUCONEST® (konestat alfa), en rekombinant human C1-esterashämmare (rhC1-INH), utvinns ur mjölk från transgena kaniner som uttrycker genkoden för human C1-INH. Som med alla intravenöst administrerade proteinprodukter kan inte överkänslighetsreaktioner uteslutas, och vissa försiktighetsåtgärder måste iakttas innan behandlingen med RUCONEST® påbörjas eller när allergiska reaktioner uppstår eller när inget kliniskt svar uppnås efter behandling med RUCONEST®.

Dessa försiktighetsåtgärder är följande:

- i. Innan behandlingen med RUCONEST® påbörjas, måste alla patienter utfrågas angående förekomsten av utvecklade tecken och symtom på misstänkt kaninallergi. Det är möjligt att en patient inte kan erinra sig någon allergi från en tidigare period i sina liv eller inte är medvetna om att de har en allergi mot kaninpäls. Läkaren ska säkerställa att rätt typ av granskande frågor ställs för att upptäcka om patienten kan ha en möjlig allergi mot kaninpäls. Frågor som kan ställas är:
 - a. Har du haft kontakt med kaniner tidigare?
 - b. Fick du klåda, utslag, nysningar, kliande och rinnande näsa, röda och kliande ögon, hosta, svårt att andas eller väsande andning eller kände du dig sjuk på något sätt?
- ii. Det är viktigt att den behandlande läkaren ger noggrann information om symtomen för överkänslighet eller allergi till patienten, och säkerställer att patienten känner till hur viktigt det är att omedelbart kontakta sin läkare om dessa symtom utvecklas.
- iii. Instruktionen att omedelbart rapportera alla allergiska reaktioner mot kanin ska upprepas regelbundet.
- iv. När patienten ordinerar RUCONEST®, ska han eller hon erhålla bipacksedeln.

I slutet av denna instruktion finns en checklista som är avsedd att hjälpa dig med att ge anvisningar och utbildning till patienter och/eller deras vårdgivare för beredning och administrering av RUCONEST®, se Bilaga B.

Om en allvarlig överkänslighets-/immunologisk biverkning utvecklas vid administreringen av RUCONEST®, uppmanas läkare starkt att rapportera dessa via det nationella rapporteringssystemet:

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
Webbplats: **www.lakemedelsverket.se**

Biverkningar kan också rapporteras till **safety.se@pharming.com**. Detta ersätter dock inte rapportering till Läkemedelsverket.

Ett register har upprättats för RUCONEST® (konestat alfa) efter lansering. Du är välkommen att inkludera patienter i detta behandlingsregister. För mer information, skicka ett e-mail till **medinfo.se@pharming.com**.

Inledning

Den aktiva substansen i RUCONEST® är en rekombinant human C1-hämmare (rhC1-INH) (konestat alfa). Aminosyrasekvensen i den rekombinanta formen är identisk med aminosyrasekvensen i kroppseget C1-INH. RUCONEST® utvinns ur mjölk från transgena kaniner som uttrycker genkoden för C1-INH. Reningsprocessen har konstruerats för att på ett maximalt sätt eliminera värdrelaterade föroreningar (HRI; Host Related Impurities), som härrör från kaninmjölken. Trots det innehåller RUCONEST® spår av kaninprotein.

Rekombinanta proteinläkemedel, såsom RUCONEST® kan framkalla antikroppar mot det rekombinanta proteinet och dess kroppsegna motsvarighet, liksom mot HRI.

Liksom med alla intravenöst administrerade proteinläkemedel kan inte överkänslighetsreaktioner uteslutas. Innan behandling med RUCONEST® påbörjas ska patienten frågas ut om känd eller misstänkt kaninallergi. Behandling med RUCONEST® är kontraindicerad till patienter med känd eller misstänkt allergi mot kaniner. Patienter måste övervakas och noggrant observeras för eventuella överkänslighetssymtom under hela administreringsperioden och direkt efter. I händelse av anafylaktiska reaktioner eller chocktillstånd ska patienten erhålla akutvård och beredskap för akut livräddande behandling måste finnas på plats då behandlingen ges.

Behandling med RUCONEST® ska inledas under ledning och övervakning av läkare med erfarenhet av diagnos och behandling av hereditärt angioödem. Användning av RUCONEST® är endast godkänd för akuta attacker av hereditärt angioödem.

Immunologiska reaktioner som potentiellt kan sammankopplas till RUCONEST® behandlas i följande tre kapitel:

1. Typ I-överkänslighet (omedelbara eller anafylaktiska reaktioner),
2. Neutraliserande antikroppar (som resulterar i reducerad verkansgrad),
3. Typ III-överkänslighet (immunkomplexmedierad överkänslighet).

Vart och ett av dessa kapitel behandlar:

- Mekanismer som är involverade i dessa reaktioner,
- Fakta och fynd som stödjer risken,
- Tester som kan användas för att förhindra en sådan reaktion, eller tester som finns tillgängliga för att undersöka händelser, som misstänks ha en immunologisk grund,
- Behandlingens implikationer.

1. TYP I-ÖVERKÄNSLIGHET (omedelbara eller anafylaktiska reaktioner)

Mekanism:

Typ I-överkänslighet kan visa sig som urtikaria, konjunktivit, rinit, dyspne och / eller chock och framkallas av IgE-antikroppar. Typ I-överkänslighet kan vara svår att skilja från angioödem som beror på HAE. IgE-antikroppar framkallas av tidigare exponering för samma eller liknande antigener som de som utlöste reaktionen. Till exempel:

- Patienter, som är allergiska mot kaniner, kan redan ha befintliga IgE-antikroppar, som kan reagera på spår av kaninprotein i RUCONEST®.
- Patienter med kliniska tecken på komjölksallergi kan ha antikroppar som korsreagerar med kaninproteinerna i RUCONEST®. Sådana patienter bör övervakas särskilt noga för tecken och symtom på överkänslighetsreaktioner till följd av administrering med RUCONEST®.

Fakta:

I det kliniska försöksprogrammet för RUCONEST® utvecklade en frisk frivillig en typ I-överkänslighetsreaktion efter en första exponering för RUCONEST®. Personen hade redan befintlig, men ej känd kaninallergi. Under tiden hade mer än 1500 doser administrerats till 268 försökspersoner vid kliniska försök med RUCONEST® utan några ytterligare rapporter om allvarliga överkänslighets-/anafylaktiska reaktioner.

Medicinsk historik:

På grund av risken för möjliga allergiska reaktioner är RUCONEST® kontraindicerad hos patienter med en **känd eller misstänkt kaninallergi** eller med positiva IgE-antikroppar mot kaninepitel i serum. Därför gäller följande:

Innan behandling med RUCONEST® inleds ska en noggrann anamnesgenomgång med avseende på känd eller misstänkt kaninallergi göras på samtliga patienter.

Behandling:

Patienter, som behandlas med RUCONEST® ska övervakas avseende kliniska tecken och symtom på överkänslighet under eller direkt efter administrering.

Akutvård ska finnas tillgänglig och omedelbart administreras i händelse av anafylaktiska reaktioner eller chock.

Det är viktigt att informera patienterna om de tidiga tecknen på överkänslighetsreaktioner inklusive nässelutslag, generell urtikaria, tryck över bröstet, väsande andning, hypotoni och anafylaxi, samt att instruera dem om att omedelbart kontakta sin läkare om något av dessa symtom uppträder.

Patienter ska även regelbundet instrueras att rapportera alla allergiska reaktioner mot kanin (t.ex. en gång per år).

Det är även viktigt att informera patienten om skillnaden mellan en attack av hereditärt angioödem och en överkänslighetsreaktion.

Om en typ I-överkänslighet för RUCONEST® misstänks föreligga eller om allergisymtom utvecklas, ska patienten upphöra med RUCONEST®-behandling och IgE-testet för kaninepitel ska upprepas. Behandling med RUCONEST® är kontraindicerad vid känd eller misstänkt kaninallergi.

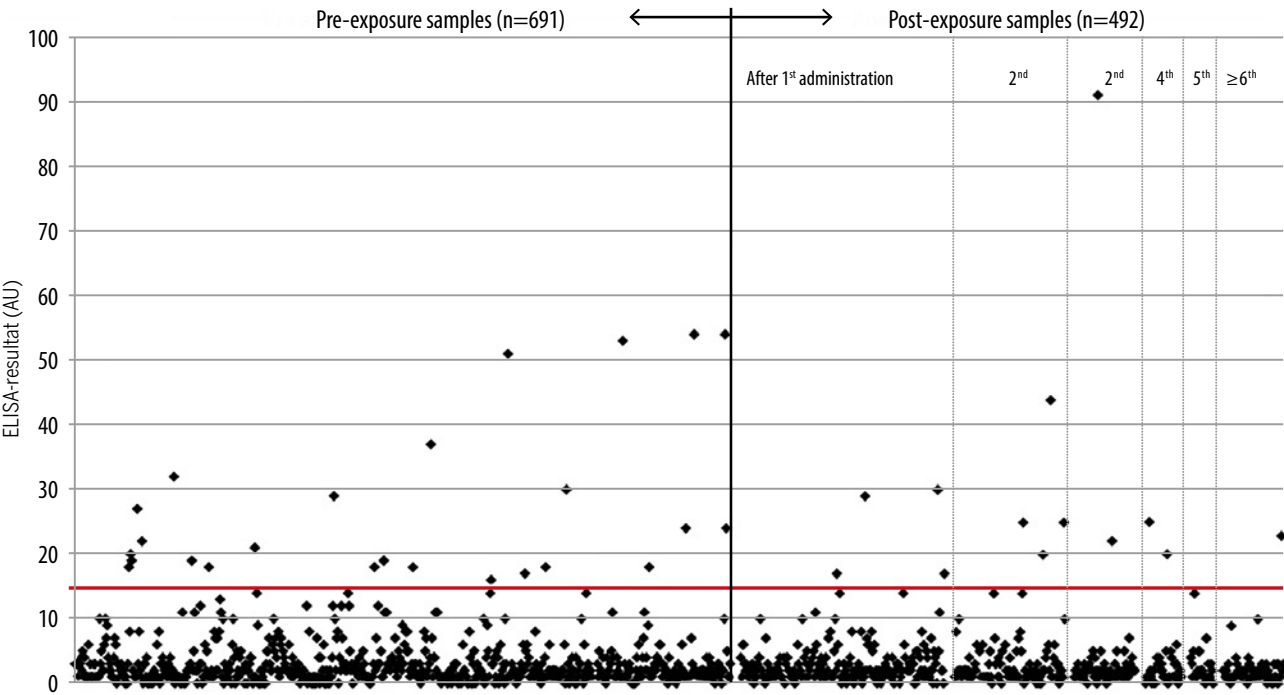
2. NEUTRALISERANDE ANTIKROPPAR (som resulterar i reducerad effekt)

Mekanism:

Bildandet av neutraliserande antikroppar mot C1-INH kan minska nivåerna av funktionell C1-INH och resultera i reducerat kliniskt svar (se nedan vilka kriterier, som kan medföra immunologisk testning). Om antikroppar skulle bindas till endogent C1-INH, skulle det kliniska tillståndet vara jämförbart med tillståndet hos förvärvat angioödem (AAE; Acquired Angioedema). AAE är en sällsynt sjukdom som typiskt orsakas av neutraliserande antikroppar mot endogent C1-INH som utvecklats från ett lymfom eller en autoimmun sjukdom.

Fakta:

Under det kliniska försöksprogrammet samlades plasmaprov in före och efter exponeringen. Närvaron av antikroppar mot C1-INH i plasma analyserades med användning av sex olika ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assays)-metoder, som detekterar IgM-, IgG- och IgA-antikroppar mot pdC1-INH och mot rhC1-INH (IgG-resultat visas i figuren nedan).



Figuren visar IgG-specifika anti-rhC1-INH mätvärden hos HAE-patienter före den första rhC1-INH-behandlingen och efter rhC1-INH-behandling. Den horisontella röda linjen representerar gränsvärdet för ELISA. Den sista kolumnen är en hopslagning av alla prov efter exponering från de personer som erhöll 6 - 26 administrationer.

Plasmaprov med ovan nämnda gränsvärden testades för neutraliserande antikroppar mot C1INH. Resultaten sammanfattas enligt följande:

- Inga beständiga antikroppssvar för pdC1-INH eller rhC1-INH observerades
- Inga neutraliserande antikroppar mot C1-INH hittades.

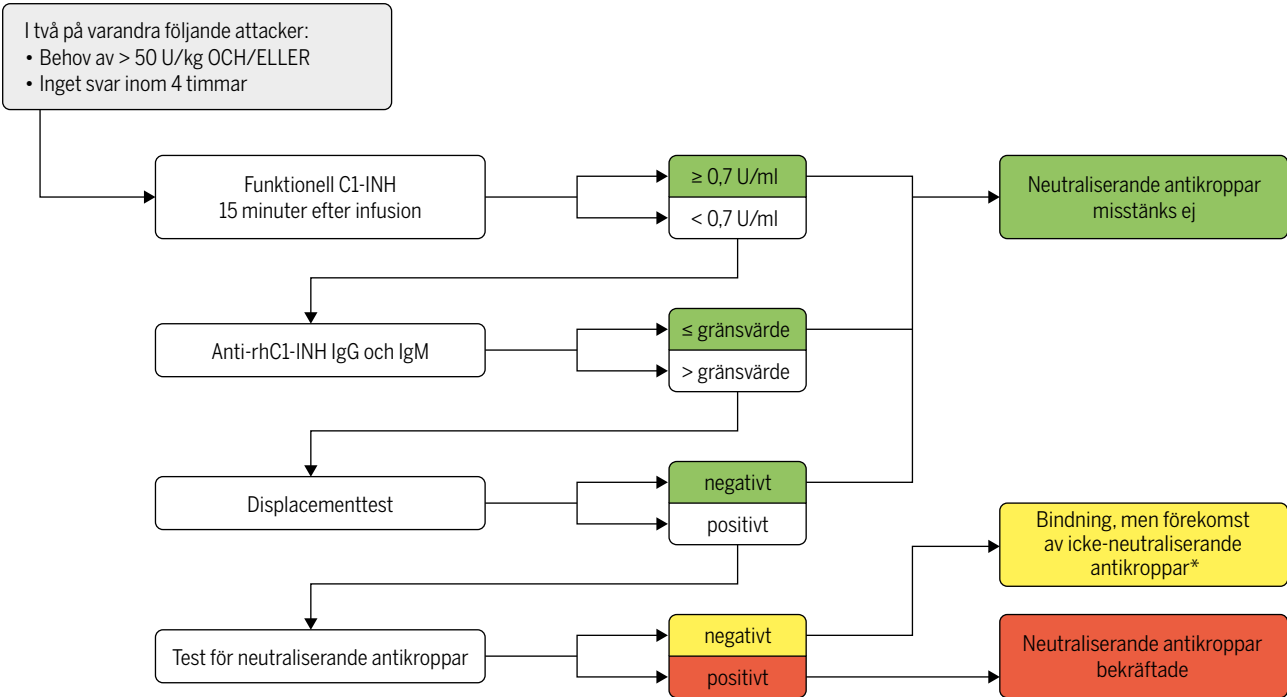
Tester:

Ett reducerat kliniskt svar kan utgöra en misstanke om neutraliserande antikroppar enligt följande:

- (a) Att man behöver ge två doser RUCONEST® för att behandla attacken, i två på varandra följande akuta angioödemattacker, till en HAE-patient som tidigare svarat på behandlingen med 50 U/kg RUCONEST®.
- OCH/ELLER
- (b) Att behandlingssvar inte uppnås inom fyra timmar i två på varandra följande akuta angioödemattacker vid en behandlingsdos på 50 U/kg RUCONEST® hos en HAE-patient som tidigare svarat på behandlingen med dosen 50 U/kg.

Som ett första diagnostiskt steg rekommenderas att man mäter funktionell C1-INH-aktivitet 15 minuter efter infusion med en RUCONEST® dos på 50 U/kg. Koncentrationer på >0,7 U/ml exkluderar närvaron av kliniskt signifikanta, neutraliserande antikroppar.

Pharming Technologies B.V. erbjuder tillgång till ett kostnadsfritt immunologiskt laborietestprogram för uppföljning av den misstänkta uppkomsten av neutraliserande antikroppar. Testprogrammet ska övervägas för HAE-patienter, som uppfyller kriterium (a) eller (b) ovan och som inte får funktionell C1-INH >0,7 U/ml 15 minuter efter infusion av en RUCONEST® dos på 50 U/kg. (se ovan):



* Dessa antikroppar kan öka clearance av rhC1-INH

Ett testkit kan beställas via e-post till medinfo.se@pharming.com.

Rutiner för insamling av plasmaprov och leveransrutiner beskrivs i BILAGA A.

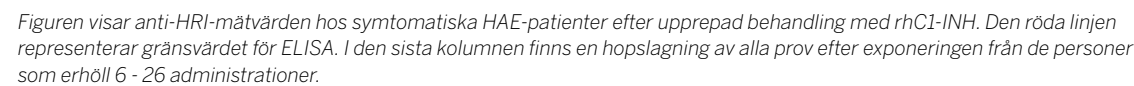
- Proven kommer att testas enligt följande algoritm:
- ELISA-tester detekterar IgG- och IgM-antikroppar mot rhC1-INH. Dessa tester baseras på sådana antikroppars bindning med immobiliserad rhC1-INH.
 - Om något av anti-rhC1-INH-antikroppstesten resulterar i ovan nämnda gränsvärden, utförs ett bekräftande displacementtest för att skilja mellan specifika och icke-specifika svar.
 - Om specifika antikroppar bekräftas, testas dessa antikroppars förmåga att neutralisera funktionell pdC1-INH med en neutraliserande antikroppssassay.

Den kompletta teststrategin för misstänkta neutraliserande antikroppar sammanfattas i schemat nedan.

Den kliniska bilden och behandlingsalternativen för patienter med neutraliserande antikroppar liknar de hos patienter med förvärvat angioödem (AAE; Acquired Angioedema). Akuta attacker av AAE kräver i allmänhet högre doser av C1-INH än attacker av HAE. C1-INH-administrering har varit en alternativ behandling i händelse av en livshotande AAE-attack. Förutom stödterapi, som intubering i händelse av livshotande attacker, kan även behandling med icatibant övervägas.

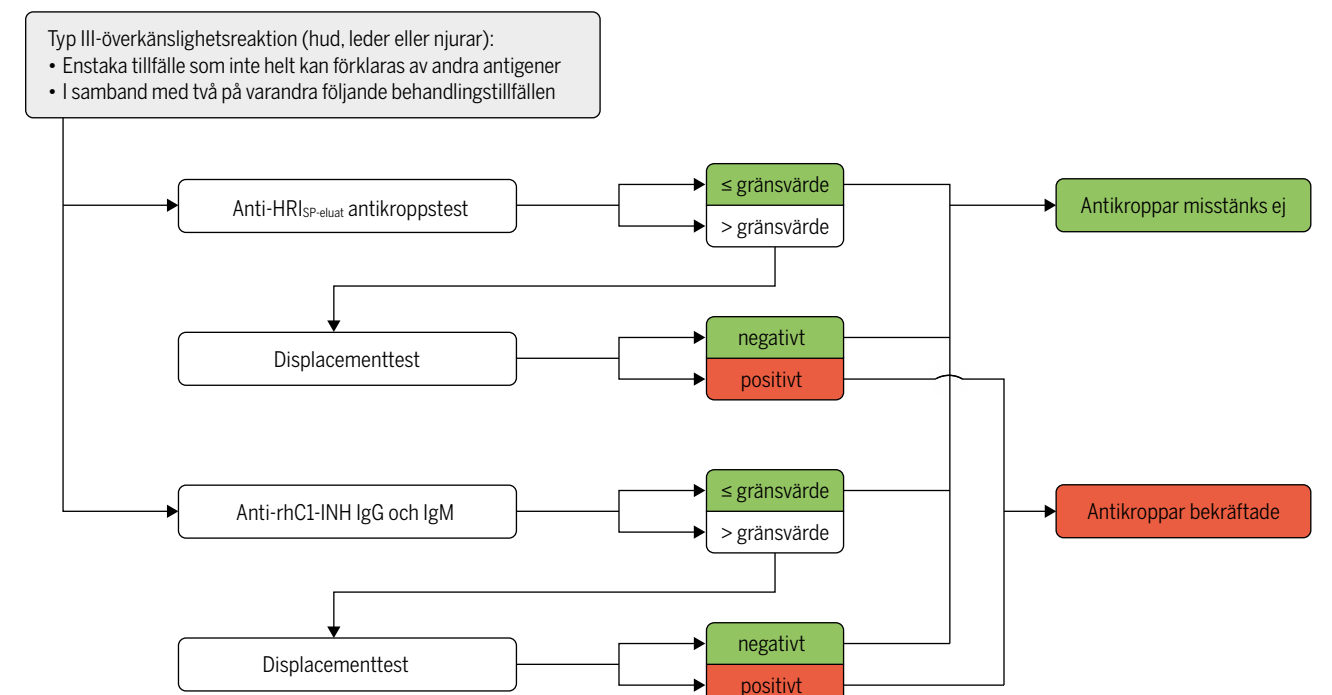
Bildandet av antikroppar mot C1-INH eller mot värde relaterade föroreningar (HRI; Host Related Impurities) kan resultera i typ III-överkänslighet. Reaktionen, som beror på immunkomplex, kan vara allmän eller involvera enskilda organ (symtom på "transfusionsreaktion" eller "serumsjuka").

Under det kliniska försöksprogrammet samlades plasmaprover in före och efter exponeringen. Förutom undersökningen för anti-C1-INH-antikroppar som beskrivs ovan, användes en Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA)-metod för att detektera förekomsten av IgM-, IgG- liksom IgA-antikroppar mot HRI:ar (resultaten visas i följande figur).



- Inga bestående antikroppssvar observerades mot C1-INH.
- Antikroppar mot HRI över gränsvärdet hittades hos vissa patienter, men kunde inte förknippas med kliniska symtom på en immunologisk reaktion.

Hela teststrategin för misstänkt typ III-överkänslighet för RUCONEST® sammanfattas i schemat nedan.



Positiva resultat från antikroppstesterna ska utesluta ytterligare behandling med RUCONEST®. Akut symtomatisk behandling av typ III-överkänslighet inkluderar anti-inflammatoriska medel.

BILAGA A

EXEMPEL PÅ RUTINER FÖR INSAMLING AV PLASMAPROV OCH LEVERANSRUTINER.

På begäran och för patienter, som misstänks ha utvecklat neutraliserande antikroppar eller typ III-överkänslighet för RUCONEST® och som uppfyller de kriteria som specificeras i utbildningsmaterialet, kommer ett RUCONEST® specifikt testkit för immunologisk utvärdering att skickas ut med följande innehåll:

- 8 etiketter
- 2 citratrör
- 4 kryorör
- Instruktioner för plasmaprovtagning (se nedan)
- Faxmeddelande om provinsamling

INSTRUKTIONER OM INSAMLING AV PLASMAPROV:

Fyll i uppgifterna på etiketten om patienten och datum före blodprovstagningen.

- Dra upp 4,5 ml blod i ett citratrör. Använd gängse venpunkturteknik.
- Märk citratröret horisontellt (inte på längden) med patientens identifikationsetikett.
- Centrifugera provet för att isolera blodplasman från de röda blodcellerna vid 1000 x g (cirka 2000 r/min) i 10-15 minuter vid rumstemperatur.
- Märk kryorören horisontellt med patientens identifikationsetikett.
- Dra blodplasma (supernatant) och överför 2 x 0,75 ml av plasman till de märkta kryorören.
- Frys och lagra plasmaproven (2 kryorör x 0,75 ml) upprättstående i eller under -70 °C så snart som möjligt.
- Kassera återstående plasma enligt lokala standardrutiner.

LEVERANS AV PLASMAPROV:
Skicka faxmeddelandet om insamlingen av prov, så kommer fraktbolaget att kontakta dig för att arrangera avhämtning av proven.

BILAGA B • SJÄLVADMINISTRERING

RUCONEST® 2100 E pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

UTBILDNINGSMATERIAL/CHECKLISTA FÖR VÅRDPERSONAL

Följande är avsett att hjälpa dig med att ge anvisningar och utbildning till patienter och/eller deras vårdgivare för beredning och administrering av RUCONEST®. Använd utbildningsmaterialet och checklistan tillsammans med den produktresumé och bipacksedel du fått av oss.

Allmän information

Det finns begränsad mängd data rörande användning av RUCONEST® för administrering i hemmiljö eller självadministrering. Ordinerande läkare ansvarar för att personen som administrerar produkten i hemmiljö får tillräcklig utbildning. Läkaren måste verifiera att personen har de kunskaper och den förmåga som krävs för att kunna administrera RUCONEST® säkert och effektivt. Kunskaperna och förmågan hos personen måste ses över regelbundet för att säkerställa att optimal administrering upprätthålls.

Patientuppgifter

(Fyll i)

Patient-ID:

Patientens ålder:

Patientens vikt (kg):

Typ av patient-/vårdgivarutbildning:

☐ datum för första utbildningstillfälle:

☐ datum för repetitionsutbildning:

Utvärdera nedanstående och informera patienten/vårdgivaren om detta innan han/hon får använda RUCONEST® hemma

Utvärderat och informerat
(Markera om utfört.)

Indikation: Behandling av akuta anfall av angioödem hos vuxna, ungdomar och barn (2 år och äldre) med hereditärt angioödem (HAE) som beror på brist på C1-esterasinhibitor.
Försäkra dig om att användaren är införstådd med att RUCONEST® endast ska användas för att behandla akuta anfall.

☐

Kontraindikation: Känd eller misstänkt allergi mot kaniner eller innehållsämnen i RUCONEST®.

☐

Varningar och försiktighet:

- Risk för allergiska reaktioner på grund av spår av kaninprotein.
Patienten måste känna till att allergiska reaktioner kan uppstå under och efter administreringen, och ska informeras om tidiga tecken och symtom på överkänslighetsreaktioner.
- Patienter med kliniska tecken på komjölksallergi kan ha antikroppar som korsreagerar med kaninproteinerna i RUCONEST®. Sådana patienter bör övervakas särskilt noga för tecken och symtom på överkänslighetsreaktioner till följd av administrering med RUCONEST®.
- Om yrsel eller huvudvärk uppträder efter användning av RUCONEST®, ska patienten inte framföra fordon eller använda maskiner.

☐

Interaktioner: RUCONEST® ska inte administreras samtidigt som tPA.

☐

Graviditet och amning: Användning av RUCONEST® rekommenderas inte.

☐

Dosering för den kroppsvikt som angivits ovan:

- Antal** injektionsflaskor med pulver som krävs och **antal** injektionsflaskor med vatten för injektionsvätskor
(en av varje för kroppsvikt på 42 kg eller därunder och två av varje om kroppsvikten är över 42 kg).
Varje injektionsflaska med pulver späds med 14 ml vatten för injektionsvätskor.
- Total volym** av beredd lösning att tillföras:ml (kroppsvikten i kg dividerat med 3. Högst 28 ml)
- Volym per spruta** beredd lösning - första sprutan: ml och andra sprutan (om den totala volymen som ska tillföras överstiger 14 ml): ml

☐

Ytterligare dos: Vid otillräckligt kliniskt svar kan ytterligare dos (samma som ovan) administreras om tillräcklig respons inte observerats hos patienten efter:

- 120 minuter för vuxna och ungdomar
- 60 minuter för barn

☐

Eventuella biverkningar:
Förklara vilka biverkningar som kan inträffa (t.ex. tecken på allergisk reaktion såsom nässelutslag, generell urtikaria, tryck i bröstet, väsande andning, hypotoni och anafylaxi) och vilka åtgärder som ska vidtas om de inträffar.

☐

Förvaring:
Vid högst 25 °C, utom räckhåll för barn, pulverflaskan ska skyddas mot ljus och förvaras i sin kartong.
Beredd RUCONEST® lösning ska användas omedelbart.

☐

Utvärderat och informerat
(Markera om utfört.)

Destruktion/kassering av använd utrustning: Informera om hur allt använt material ska kasseras, inbegripet delvis använda injektionsflaskor och infusionskit, i enlighet med lokala bestämmelser.

☐

Dokumentering av respektive behandling: datum, tidpunkt, batchnummer, given dos, svar på behandling, eventuella biverkningar.

☐

Patientutbildning för beredning och administrering av RUCONEST® lösning.
Instruera patienten med hjälp av bruksanvisningen i avsnitt 3 i bipacksedeln du fått. Börja med "Innan du använder RUCONEST®" och gå igenom steg efter steg fram till och med steg 14.
Förklara för patienten/vårdgivaren att det är viktigt att **alla steg** utförs **så som de beskrivs i text och bild**.

☐

Kontrollera igen att patienten/vårdgivaren helt förstår **hur lösningen ska beredas**, särskilt:

- Att adaptern ska hållas med en hand när sprutan ansluts till injektionsflaskan tills det tar stopp.
- Att det behövs 14 ml vätska för att bereda lösningen från en pulverflaska.
- Hur man drar upp vätska från en injektionsflaska och minimerar bubbelbildning i sprutan.
- Att inte skaka flaskan medan man löser upp pulvret **för att minimera skumbildning**.
Skummet påverkar visserligen inte produktens kvalitet eller säkerhet, men ska hindras från att föras över till sprutan.
- Den beredda lösningen ska vara klar och färglös.

☐

Kontrollera igen att patienten/vårdgivaren helt förstår **hur lösningen ska administreras**, särskilt

- Vilken volym beredd lösning som krävs per spruta – aldrig mer än 14 ml.
- Hur man använder stasslangen.
- Hur man använder infusionskitet och kontrollerar att nålen ligger i venen och är ordentligt fixerad.
- Långsam injicering av lösningen i en ven (14 ml under ca 5 minuter).
- Hur man byter spruta på infusionskitet om det behövs.
- Hur allt använt material ska kasseras, inbegripet delvis använda injektionsflaskor och infusionskit, i enlighet med lokala bestämmelser.

☐

Fråga patienten eller vårdgivaren om han eller hon har några frågor kring bruksanvisningen och dokumentera och besvara dem:

- Innan du använder:
.....
.....
- Beredning av lösning:
.....
.....
.....
- Intravenös administrering:
.....
.....
.....

☐

Anteckna eventuell ytterligare information

☐

Bedöm om patienten/vårdgivaren kan bereda och administrera RUCONEST® lösning

Överväg för utvärdering patientens utbildning och kontrollera igen att han/hon förstår. Tillåt inte självadministrering om någon av följande fem frågor besvaras med "nej".

- | | | |
|--|-----------------------------|------------------------------|
| • Är patienten/vårdgivaren villig att använda RUCONEST® i hemmiljö? | ☐ ja | ☐ nej |
| • Är patienten/vårdgivaren kognitivt och fysiskt (särskilt förmågan att använda händer och fingrar) förmögen att använda RUCONEST® i hemmiljö? | ☐ ja | ☐ nej |
| • Har patienten tillräcklig åtkomst till venen? | ☐ ja | ☐ nej |
| • Förstår patienten/vårdgivaren varje steg i bruksanvisningen? | ☐ ja | ☐ nej |
| • Kan patienten/vårdgivaren själv bereda och själv administrera RUCONEST® lösning? | ☐ ja | ☐ nej |

Instruera patienten/vårdgivaren om när man ska söka akut behandling eller råd

- Om patienten eller vårdgivaren inte lyckas punktera venen eller på annat sätt inte kan administrera dosen.
- Om patienten får ett snabbt förlöpande, allvarligt anfall, till exempel att svalget svullnar.
- Om patient är osäker på om alla steg har genomförts på rätt sätt.
- Om symtomen inte börjar försvinna inom 60 minuter (barn 2-12 år) eller inom 120 minuter (ungdomar och vuxna) efter den andra dosen av RUCONEST®.
- Om patienten upplever tecken på en allergisk reaktion under eller efter administrering av RUCONEST® såsom tidiga tecken på överkänslighetsreaktioner, inklusive nässelutslag, generell urtikaria, trångghetskänsla i bröstet, väsande andning, hypotoni och anafylaxi.

Ort och datum.....

Underskrift av sjukvårdspersonal