

**Eculizumab 300 mg
concentraat voor oplossing voor infusie**

Gids voor **de arts** bij
het voorschrijven aan
patiënten met aHUS



De risico minimalisatie materialen voor eculizumab 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.

Deze gids heeft als doel u te informeren over belangrijke veiligheidsinformatie over eculizumab.

WAT IS ECULIZUMAB?

Eculizumab is het eerste in een klasse van recombinante gehumaniseerde monoklonale antilichamen gericht tegen het complementeiwit C5.

- Eculizumab bindt met hoge affiniteit aan C5.
- Eculizumab blokkeert de activatie van het terminaal complement en voorkomt de vorming van de actieve componenten C5a en C5b-9.
- Eculizumab laat het proximale complement verdedigingssysteem intact.

Voor meer informatie betreffende het geneesmiddel, zie de Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC).

INDICATIES VAN ECULIZUMAB?

Eculizumab is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen en kinderen voor de behandeling van patiënten met atypisch hemolytisch-uremisch syndroom (aHUS).

Eculizumab is ook geïndiceerd voor gebruik:

- bij volwassenen en kinderen voor de behandeling van patiënten met paroxismale nachtelijke hemoglobinurie (PNH). Bewijzen van de klinische voordelen zijn aangetoond bij patiënten met hemolyse met een of meer klinische symptomen indicatief voor een hoge activiteit van de ziekte, ongeacht een voorgeschiedenis van transfusies.
- bij volwassenen voor de behandeling van refractaire gegeneraliseerde myasthenia gravis (gMG) bij patiënten die positief testen voor antilichamen tegen acetylcholinereceptoren (AChR).

Voor volledige productinformatie, inclusief informatie over ernstige meningokokkeninfecties, raadpleeg de Samenvatting van de Productkenmerken in bijlage bij deze gids.

BELANGRIJKE VEILIGHEIDSINFORMATIE

Door het werkingsmechanisme van eculizumab verhoogt het gebruik ervan het risico voor de patiënt op ernstige infectie en sepsis, in het bijzonder op meningokokkeninfecties (*Neisseria meningitidis*).

De volgende maatregelen moeten worden genomen om het risico op infectie en het risico van slechte resultaten na een infectie tot een minimum te beperken:

- **Geef uw patiënten profylactische zorg**, zoals hieronder vermeld:

- Vaccineer uw patiënten minstens 2 weken vóór het eerste infuus met eculizumab tegen *Neisseria meningitidis* tenzij het risico van een uitstel van behandeling met eculizumab zwaarder weegt dan het risico van een meningokokkeninfectie.
- Vaccineer in overeenstemming met de huidige medische richtlijnen voor het gebruik van vaccins.
- Jonge kinderen bij wie geen vaccin aanbevolen wordt of beschikbaar is, evenals patiënten bij wie het vaccin gecontra-indiceerd is, alsook patiënten die minder dan 2 weken na toediening van een meningokokkenvaccin beginnen met de behandeling met eculizumab, dient u te behandelen met profylactische antibiotica gedurende de hele behandelingsperiode of tot 14 dagen nadat gevaccineerd kan worden
- Vaccineer patiënten jonger dan 18 jaar tegen *Haemophilus influenzae* en pneumokokkeninfecties ten minste 2 weken vóór het instellen van een behandeling met eculizumab, en leef de nationale aanbevelingen voor vaccinatie per leeftijdsgroep strikt na.

- **Controleer uw patiënten op** vroegtijdige tekenen van meningokokkeninfecties, evalueer onmiddellijk indien een infectie wordt vermoed en behandel zo nodig met antibiotica.
- **Geef een 'Informatieve brochure voor aHUS-patiënten en ouders of verzorgers van aHUS-patiënten'** (aan patiënten en aan ouders van kinderen en adolescenten), en een '**Informatieve brochure voor ouders van jonge kinderen met aHUS**' (aan ouders van jonge kinderen). **Leg de brochures uit** aan patiënten en/of ouders/wettelijke voogden van kinderen die met eculizumab worden behandeld zodat ze de mogelijke, ernstige infecties en de relevante tekenen en symptomen beter kunnen begrijpen, zoals:

Voor volledige productinformatie, inclusief informatie over ernstige meningokokkeninfecties, raadpleeg de Samenvatting van de Productkenmerken in bijlage bij deze gids.

- Hoofdpijn met misselijkheid of braken
- Hoofdpijn met een stijve nek of rug
- Koorts
- Huiduitslag
- Verwardheid
- Hevige spierpijn in combinatie met griepachtige symptomen
- Gevoeligheid voor licht

- **Geef een 'Veiligheidskaart voor de patiënt'** aan patiënten en/of ouders/wettelijke voogden van kinderen die met eculizumab worden behandeld. Leg uit dat ze deze kaart altijd bij zich moeten dragen en dat ze die moeten voorleggen aan het medisch personeel dat ze raadplegen.
- **Leg patiënten uit dat ze, als ze vermoeden dat ze een infectie hebben, dringend een arts moeten raadplegen.**



Leg ouders/wettelijke voogden van pasgeborenen en zuigelingen uit dat ze er moeten aan denken dat de typische symptomen van hoofdpijn, koorts en een stijve nek wellicht moeilijk waar te nemen zijn. Leg ze dus uit dat ze bij baby's moeten letten op andere symptomen, zoals inactiviteit, prikkelbaarheid, braken en niet willen eten.

Andere systemische infecties:

Ten gevolge van het werkingsmechanisme dient eculizumab met voorzichtigheid te worden toegediend aan patiënten met actieve systemische infecties (in het bijzonder ten gevolge van geëncapsuleerde bacteriën).

Voor volledige productinformatie, inclusief informatie over ernstige meningokokkeninfecties, raadpleeg de Samenvatting van de Productkenmerken in bijlage bij deze gids.

ECULIZUMAB VEILIGHEIDSPROFIEL

Contra-indicaties

Een behandeling met eculizumab mag niet worden gestart bij aHUS-patiënten:

- met een niet-opgeloste infectie met *Neisseria meningitidis*
- die momenteel niet gevaccineerd zijn tegen *Neisseria meningitidis* tenzij zij tot 2 weken na vaccinatie profylactische behandeling met geschikte antibiotica krijgen.

Pediatrische patiënten

In een retrospectieve studie bleek het veiligheidsprofiel bij pediatrische aHUS-patiënten die met eculizumab werden behandeld vergelijkbaar met het profiel dat werd waargenomen bij volwassen/adolescente aHUS-patiënten. De vaakst gemelde bijwerkingen (> 10%) bij pediatrische patiënten waren diarree, braken, pyrexie, infectie van de bovenste luchtwegen en hoofdpijn.

Infusiereacties

Zoals met alle therapeutische eiwitten kan toediening van eculizumab leiden tot infusiereacties of immunogeniciteit waardoor allergische of overgevoeligheidsreacties zouden kunnen worden veroorzaakt (inclusief anafylaxie). Patiënten moeten gedurende één uur na de infusie worden gecontroleerd. Als zich tijdens de toediening van eculizumab een ongewenst voorval voordoet, kan de infusie worden vertraagd of stopgezet, al naargelang het oordeel van de arts. Als de infusie wordt vertraagd, mag de totale infusietijd niet langer dan twee uur bedragen voor volwassenen en adolescenten (van 12 jaar tot jonger dan 18 jaar), en vier uur voor kinderen jonger dan 12 jaar.

Immunogeniciteit

Bij met eculizumab behandelde patiënten zijn binnen alle klinische onderzoeken sporadisch antilichaamreacties aangetoond. Er is geen verband waargenomen tussen antilichaamontwikkeling en klinische respons of ongewenste voorvallen.

Voor volledige productinformatie, inclusief informatie over ernstige meningokokkeninfecties, raadpleeg de Samenvatting van de Productkenmerken in bijlage bij deze gids.

Aspergillus infectie

Bij met eculizumab behandelde patiënten werden gevallen van Aspergillus-infectie, waarvan sommige fataal, gerapporteerd. Onderliggende risicofactoren moeten goed afgewogen worden, zoals het langdurig gebruik van steroïden, immunosuppressieve behandelingen, ernstige pancytopenie, de blootstelling aan constructie- of afbraaksites, en een reeds bestaande longfunctiestoornis of infectie met Aspergillus. Indien een van de voorgaande risicofactoren geïdentificeerd wordt voor de opstart van de behandeling met eculizumab, is het aan te bevelen de nodige maatregelen te treffen om het risico op Aspergillus-infectie te beperken.

Voor de volledige informatie over contra-indicaties, over bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik en voor de volledige lijst van bijwerkingen, zie respectievelijk rubriek 4.3, rubriek 4.4 en rubriek 4.8 van de bijgevoegde SmPC.

Voor volledige productinformatie, inclusief informatie over ernstige meningokokkeninfecties, raadpleeg de Samenvatting van de Productkenmerken in bijlage bij deze gids.

UW PATIËNT INSTELLEN OP EEN BEHANDELING MET ECULIZUMAB

Om bij uw patiënt met succes een behandeling met eculizumab te kunnen instellen, moet u een aantal maatregelen nemen:

- Breng uw patiënt en/of de ouders/wettelijke voogden van kinderen die met eculizumab worden behandeld op de hoogte van en informeer hen over het risico op meningokokkeninfecties en andere ernstige infecties:
 - *Leg uit waarom patiënten profylactische zorg moeten krijgen.*
 - *Leer hen tekenen en symptomen van ernstige potentiële infecties (of sepsis) te herkennen en leg uit dat ze een arts moeten raadplegen.*
 - *Leg uit waarvoor de Veiligheidsinformatiekaart voor de patiënt dient en waarom ze die te allen tijde bij zich moeten hebben.*
- Zorg ervoor dat uw patiënt en/of de ouders/wettelijke voogden van kinderen die met eculizumab worden behandeld de gegeven informatie heeft/hebben begrepen.
- Waarschuw de patiënt met betrekking tot het risico van het onderbreken van de behandeling (zie de paragraaf over *De behandeling stopzetten*).
- Plan en spreek met de patiënt en/of de ouders/wettelijke voogden van kinderen die met eculizumab behandeld worden een toedieningsschema af.
- Informeer ze over het **aHUS-register** en hoe ze kunnen deelnemen.
- Vaccineer uw patiënt tegen *Neisseria meningitidis* ten minste 2 weken voor het eerste infuus met eculizumab tenzij het risico van een uitstel van behandeling met eculizumab zwaarder weegt dan het risico van een meningokokkeninfectie.
- Geef uw patiënt profylactische zorg, zoals hiervoor vermeld.

Om u te helpen uw patiënt met eculizumab te laten beginnen, zult u een “starterspakket” ontvangen om aan elke patiënt en/of de ouders/wettelijke voogden van kinderen die met eculizumab behandeld worden, te geven zodat hij/zij belangrijke informatie over deze behandeling krijgt.

Het **starterspakket** bevat:

- Een **Informatieve brochure voor aHUS-patiënten en ouders of verzorgers van aHUS-patiënten**: geeft uw patiënt en/of de ouders/wettelijke voogden informatie over aHUS, eculizumab, de mogelijke bijwerkingen van de behandeling en veiligheidswaarschuwingen. Er is een **Informatieve brochure voor ouders van jonge kinderen met aHUS** beschikbaar die bestemd is voor ouders of zorgverleners van jonge kinderen.

Voor volledige productinformatie, inclusief informatie over ernstige meningokokkeninfecties, raadpleeg de Samenvatting van de Productkenmerken in bijlage bij deze gids.

- Een **Veiligheidsinformatiekaart voor de patiënt**: geeft aan dat de persoon die deze bij zich heeft, behandeld wordt met eculizumab; de naam en het telefoonnummer van de arts kunnen eveneens aangegeven worden. Uw patiënt en/of de ouders/wettelijke voogden van patiënten moet/moeten deze kaart altijd bij zich hebben.

DE BEHANDELING STOPZETTEN

Aangezien aHUS een **chronische ziekte** is, is eculizumab bedoeld als een **voortdurende behandeling**.

Complicaties als gevolg van trombotische microangiopathie (TMA) werden reeds waargenomen na 4 weken en tot 127 weken na het staken van de behandeling met eculizumab bij sommige patiënten. Het staken van de behandeling mag enkel worden overwogen wanneer dit medisch verantwoord is.

Als aHUS-patiënten de behandeling met eculizumab staken, moeten ze nauwgezet worden opgevolgd voor klachten en verschijnselen van ernstige complicaties als gevolg van trombotische microangiopathie. Opvolging is mogelijk onvoldoende om ernstige complicaties als gevolg van trombotische microangiopathie na het staken van de behandeling bij aHUS-patiënten te voorspellen of te voorkomen.

Ernstige complicaties als gevolg van TMA na het staken van de behandeling kunnen worden vastgesteld door (i) twee willekeurige, of herhaling van een willekeurige meting, van de volgende: een daling van het aantal trombocyten met 25% of meer ten opzichte van ofwel de aanvangswaarde of de piekwaarde voor het aantal trombocyten tijdens een behandeling met eculizumab; een stijging van serumcreatinine met 25% of meer ten opzichte van de aanvangswaarde of nadir tijdens een behandeling met eculizumab; of een stijging van LDH in serum met 25% of meer ten opzichte van de aanvangswaarde of nadir tijdens een behandeling met eculizumab; of (ii) een van de volgende: een verandering in geestesgesteldheid of epileptische aanvallen; angina of dyspnoe; of trombose.

Als ernstige complicaties als gevolg van trombotische microangiopathie optreden na het staken van de behandeling met eculizumab, moet het volgende overwogen worden: de behandeling met eculizumab opnieuw instellen, ondersteunende zorg met PF/PI of geschikte orgaanspecifieke ondersteunende maatregelen, waaronder ondersteuning van de nieren met dialyse, ondersteuning van de ademhaling met kunstmatige beademing of anticoagulatie.

Voor volledige productinformatie, inclusief informatie over ernstige meningokokkeninfecties, raadpleeg de Samenvatting van de Productkenmerken in bijlage bij deze gids.







BELANGRIJKE INFORMATIE

VACCINATIE/antibiotica profylaxe CERTIFICAAT

Om het risico op verkeerd gebruik van eculizumab te minimaliseren, vereisen het besluit van de Europese Commissie en de door de CHMP overeengekomen follow-up maatregelen dat het geneesmiddel alleen kan worden gedistribueerd door de registratiehouder nadat schriftelijk is bevestigd dat de patiënt daadwerkelijk een meningokokkenvaccinatie en/of profylaxe met antibiotica heeft gekregen.

Daarom ontvangt u samen met deze gids een vaccinatie-/antibiotica profylaxe certificaat dat voor elke nieuwe patiënt moet worden ingevuld en naar de registratiehouder moet worden teruggestuurd (naar emailadres: customeroperationsbenelux@alexion.com), samen met een eerste bestelling van eculizumab voor deze nieuwe patiënt.

De registratiehouder zal geen bestelling kunnen verwerken voor patiënten waarvoor er geen vaccinatie-/antibiotica profylaxe certificaat werd ontvangen.

Wij verzoeken u vervolgens om bij elke toekomstige bestelling van eculizumab de patiëntcode van de patiënt te vermelden voor wie het geneesmiddel bedoeld is. Dit is nodig om de overeenstemming te controleren met het vaccinatie-/antibiotica profylaxe certificaat.

U kunt extra materiaal opvragen via

customeroperationsbenelux@alexion.com.

Aanvullende informatie betreffende eculizumab is beschikbaar in de Samenvatting van product kenmerken (SmPC) en bijsluiter op www.cbg-meb.nl.

Het melden van bijwerkingen

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld.

Voor het snel onderkennen van bijwerkingen blijven spontane meldingen van groot belang. Beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. 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) of in het Farmacotherapeutisch Kompas. Bijwerkingen kunnen ook altijd gemeld worden bij de houder van de handelsvergunning van het product (via email naar MedInfo.EMEA@alexion.com of bel naar +32 (0)2 548 3667).