

Risicominimalisatie-materiaal voor de voorschrijver over de risico's van ravulizumab

Paroxismale Nachtelijke Hemoglobinurie (PNH)

atypisch hemolytisch-uremisch syndroom (aHUS)

Gegeneraliseerde myasthenia gravis (gMG)

Neuromyelitis optica-spectrumstoornis (NMOSD)

INHOUDSOPGAVE

1 INLEIDING	3
2 BELANGRIJKE VEILIGHEIDSINFORMATIE	4
Ernstige Meningokokkeninfectie	4
Andere systemische ernstige infecties	5
Immunogeniciteit en infusiereacties	5
Hematologische afwijkingen en maligniteit	5
Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding	5
3 WAT U AAN PATIËNTEN EN OUDERS/WETTELIJKE VOOGDEN MOET MEEDELEN	6
4 STOPZETTING VAN DE BEHANDELING	7
Stopzetting van de behandeling voor PNH	7
Stopzetting van de behandeling bij aHUS	8

Dit materiaal beschrijft aanbevelingen om belangrijke risico's van Ravulizumab te beperken of te voorkomen.

Het materiaal is beoordeeld door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG).

1 INLEIDING

Ravulizumab indicaties

Paroxismale nachtelijke hemoglobinurie (PNH)

Ravulizumab is geïndiceerd voor gebruik bij de behandeling van volwassen en pediatrische patiënten met een lichaamsgewicht van 10 kg of meer met PNH:

- bij patiënten met hemolyse met klinische symptomen die wijzen op een hoge ziekteactiviteit.
- bij patiënten die klinisch stabiel zijn nadat ze ten minste de afgelopen 6 maanden behandeld zijn met eculizumab.

Atypisch hemolytisch uremisch syndroom (aHUS)

Ravulizumab is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met een lichaamsgewicht van 10 kg of meer met aHUS, die complementremmer-naïef zijn of eculizumab hebben ontvangen gedurende ten minste 3 maanden en bewijs hebben van respons op eculizumab.

Gegeneraliseerde myasthenia gravis (gMG)

Ravulizumab is geïndiceerd als aanvullende standaardtherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met gMG die positief zijn voor het anti acetylcholinereceptor (AChR) antilichaam.

Neuromyelitis optica-spectrumstoornis (NMOSD)

Ravulizumab is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met NMOSD die positief zijn voor antilichamen tegen aquaporine-4 (AQP4).

Deze gids is bedoeld om de voorschrijver meer bewust te maken van de risico's die gepaard gaan met het gebruik van ravulizumab, waaronder meningokokkeninfectie, ernstige infecties, immunogeniciteit, maligniteiten en hematologische afwijkingen bij PNH-patiënten en het gebruik bij zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven. Het is ook bedoeld om de voorschrijver bewuster te maken van de risico's die gepaard gaan met het stopzetten van ravulizumab.

Deze gids moet worden gebruikt in combinatie met de samenvatting van de productkenmerken (SPC) van ravulizumab.

Er is extra materiaal voor de patiënt, de ouders en/of verzorgers van de patiënt. Zorgverleners worden verzocht dit materiaal aan de patiënt of zijn/haar ouders of verzorgers mee te geven.

Het betreft de volgende materialen:

- **Patiëntenkaart**
Om de patiënten en zorgverleners te informeren over het risico op meningokokkeninfectie geassocieerd met ravulizumab.
- **Gids voor patiënt/ouder**
Om patiënten, ouders/wettelijke voogden van baby's en kinderen en zorgverleners voor te lichten over de veiligheidsoverwegingen in verband met de behandeling met ravulizumab.

Lees deze materialen voordat u ravulizumab aan uw patiënten voorschrijft.

2 BELANGRIJKE VEILIGHEIDSINFORMATIE

Ernstige meningokokkeninfectie

- Door het werkingsmechanisme van ravulizumab verhoogt het gebruik ervan het risico voor de patiënt op meningokokkeninfectie (*Neisseria meningitidis*).
- Gevallen van ernstige meningokokkeninfectie/-sepsis zijn gemeld bij patiënten die behandeld werden met ravulizumab. Gevallen van ernstige of dodelijke meningokokkeninfectie/-sepsis zijn gemeld bij patiënten die behandeld werden met andere remmers van het terminale complement. Bij patiënten die behandeld werden met ravulizumab manifesteerden meningokokkeninfecties zich in de vorm van meningokokkensepsis.

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:

Voorafgaand aan de start van de behandeling met ravulizumab:

- ▶ Vaccineer uw patiënten met een meningokokkenvaccin minstens 2 weken voordat u met ravulizumab start, tenzij het risico van het uitstellen van de behandeling met ravulizumab opweegt tegen het risico van het ontwikkelen van een meningokokkeninfectie. Vaccins tegen serogroepen A, C, Y, W135 worden aanbevolen ter preventie van de vaak pathogene meningokokken serogroepen. Vaccinatie tegen serogroep B, indien beschikbaar, wordt ook aanbevolen.
 - Patiënten die minder dan 2 weken na het krijgen van een meningokokkenvaccin beginnen met de behandeling met ravulizumab, moeten tot 2 weken na de vaccinatie behandeld worden met geschikte profylactische antibiotica.
- ▶ Controleer patiënten nauwgezet op ziektesymptomen na de aanbevolen vaccinatie, aangezien vaccinatie het complement verder kan activeren. Als gevolg daarvan kunnen patiënten met complement-gemedieerde ziekten verhoogde tekenen en symptomen van hun onderliggende ziekte ervaren.
- ▶ Vaccinatie is mogelijk niet voldoende om meningokokkeninfectie te voorkomen. Men dient rekening te houden met de officiële richtlijnen betreffende het juiste gebruik van antibacteriële middelen.

Tijdens de behandeling met ravulizumab:

- ▶ Controleer uw patiënten op vroege tekenen van meningokokkeninfecties en sepsis, evalueer onmiddellijk als een infectie wordt vermoed en behandel zo nodig met antibiotica.
- ▶ Hervaccineer volgens de huidige nationale vaccinatierichtlijnen voor het gebruik van vaccins bij patiënten die worden behandeld met complementremmers.

Andere systemische infecties

- Ernstige infecties met *Neisseria*-soorten (anders dan *Neisseria meningitidis*) waaronder gedissemineerde gonokokkeninfectie, zijn gemeld met ravulizumab. Adviseer patiënten over de preventie van gonorrhoe.
- Vaccineer patiënten jonger dan 18 jaar tegen *Haemophilus influenzae* en pneumokokkeninfecties. Strikte naleving van de nationale vaccinatieaanbevelingen voor elke leeftijdsgroep is noodzakelijk.
- Dien ravulizumab met voorzichtigheid toe aan patiënten met actieve systemische infecties.

Immunogeniciteit en infusiereacties

- Iedere behandeling met een therapeutisch eiwit kan een immuunrespons opwekken (bv. ontwikkeling van antilichamen tegen het geneesmiddel).
- Toediening van ravulizumab kan leiden tot infusiereacties en allergische reacties of overgevoeligheidsreacties (waaronder anafylaxie). De patiënt dient na de infusie één uur te worden gemonitord.

Hematologische afwijkingen en maligniteiten

- Vanwege het natuurlijk verloop van de ziekte PNH bestaat er een risico voor PNH-patiënten om hematologische afwijkingen of maligniteiten zoals aplastische anemie of myelodysplastisch syndroom te ontwikkelen. De mogelijke rol van ravulizumab bij dergelijke afwijkingen of maligniteiten is niet onderzocht.
- Patiënten met PNH moeten worden gecontroleerd op hematologische veranderingen.

Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

- Er zijn geen klinische gegevens over het gebruik van Ravulizumab bij zwangere vrouwen. Het gebruik van ravulizumab bij zwangere vrouwen kan worden overwogen na beoordeling van de risico's en voordelen.
- Vrouwen in hun vruchtbare leeftijd moeten adequate anticonceptiemethoden gebruiken tijdens de behandeling en tot 8 maanden na de behandeling.
- Men dient geen borstvoeding te geven tijdens en tot 8 maanden na de behandeling met Ravulizumab.
- Mannelijke patiënten die Ravulizumab gebruiken, mogen geen kind verwekken of sperma doneren tijdens de behandeling of tot 8 maanden na de behandeling.

3 WAT U AAN PATIËNTEN EN OUDERS/ WETTELIJKE VOOGDEN MOET MEEDELEN

- **Risico van meningokokkeninfectie**

Informeer en licht patiënten voor dat ze onmiddellijk medische hulp moeten zoeken als ze een infectie vermoeden.

Relevante tekenen en symptomen omvatten:

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

Veel voorkomende tekenen en symptomen bij zuigelingen zijn:

- Koorts, koude handen en voeten
- Lastig, niet willen gepakt worden
- Snelle ademhaling of grommend
- Anders huilen dan gewoonlijk, zeuren
- Stijve nek, geen helder licht kunnen verdragen
- Niet willen eten en/of braken
- Slaperig, slap, niet reagerend
- Bleke, vlekkerige huidvlekken/uitslag
- Gespannen, uitpuilende fontanel (zachte plek)
- Stuiptrekkingen/aanvallen

Bij kinderen kunnen andere tekenen en symptomen dan die voor zuigelingen optreden:

- Ernstige spierpijn
- Ernstige hoofdpijn
- Verwardheid
- Prikkelbaarheid

Leg de patiënt uit dat hij/zij de patiëntenkaart gedurende de gehele behandeling met ravulizumab en tot 8 maanden na de laatste dosis ravulizumab altijd bij zich moet dragen en moet tonen aan alle beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die hij/zij raadpleegt.

Informeer de patiënt over het PNH/aHUS-register en hoe hij/zij kan deelnemen (zie pagina 9).

4 STOPZETTING VAN DE BEHANDELING

Stopzetting van de behandeling voor PNH

Controleer patiënten met PNH die ravulizumab stopzetten gedurende ten minste 16 weken nauwkeurig op tekenen en symptomen van hemolyse en andere reacties.

Deze die worden geïdentificeerd door:

1. Verhoogde LDH-waarden (lactaatdehydrogenase)

+

2. Eén van de volgende criteria:

- Plotselinge afname van de grootte van de PNH-kloon of een daling van het hemoglobinegehalte

Of het terugkeren van symptomen zoals:

- Vermoeidheid
- Hemoglobinurie
- Buikpijn
- Kortademigheid (dyspneu)
- Ernstige vasculaire voorvallen (waaronder trombose)
- Dysfagie
- Erectiele disfunctie

Indien na stopzetting van Ravulizumab tekenen en symptomen van hemolyse optreden, waaronder een verhoogd LDH, moet worden overwogen de behandeling met ravulizumab te hervatten.

Stopzetting van de behandeling van aHUS

Controleer aHUS-patiënten die de behandeling met ravulizumab staken op tekenen en symptomen van trombotische microangiopathie (TMA).

TMA-complicaties na het staken van de behandeling kunnen worden vastgesteld door:

1. Waarneming van gelijktijdig optreden van ten minste twee van de volgende laboratoriumresultaten:

- een afname van het trombocytenaantal van 25% of meer ten opzichte van baseline of ten opzichte van de piekwaarde voor het trombocytenaantal tijdens de behandeling met ravulizumab;
- een toename van het serumcreatinine van 25% of meer ten opzichte van baseline of ten opzichte van de laagst gemeten waarde tijdens de behandeling met ravulizumab;
- een toename van de LDH-serumspiegel van 25% of meer ten opzichte van baseline of ten opzichte van de laagst gemeten waarde tijdens de behandeling met ravulizumab (de resultaten dienen te worden bevestigd door een tweede meting)

OF

2. Een van de volgende symptomen van TMA:

- een verandering in de mentale status of insulpen ;
- andere extrarenale manifestaties van TMA waaronder: - cardiovasculaire afwijkingen, - pericarditis, - gastro-intestinale symptomen/diarree;
- trombose.

Indien er na staking van de behandeling met ravulizumab complicaties als gevolg van TMA optreden, overweeg dan de behandeling met ravulizumab te hervatten, te starten met de ladingsdosis en onderhoudsdosis.

HET PNH/aHUS-REGISTER

INFORMEER DE PATIËNTEN OVER HET PNH / aHUS-REGISTER EN HOE DEEL TE NEMEN

De PNH- en aHUS-registers zijn observationeel, niet-interventioneel, multicentrische, multinationale onderzoeken om gegevens van patiënten te verzamelen, al dan niet behandeld met ravulizumab.

De doelstellingen van de registers zijn:

- Gegevens verzamelen om de progressie van PNH / aHUS en de bijbehorende klinische resultaten mortaliteit en morbiditeit te karakteriseren
- Verzamelen en evalueren van veiligheidsgegevens die specifiek zijn voor het gebruik van ravulizumab bij patiënten met PNH / aHUS
- Vergroten van de medische kennis en (potentiële) patiëntenpopulatie

Om uw patiënt in te schrijven in het PNH / aHUS-register, email naar MedInfo.EMEA@alexion.com.

Meld bijwerkingen bij het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb

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

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. U wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb; website www.lareb.nl

U kunt extra materiaal opvragen bij de afdeling Customer Operations van Alexion, te bereiken via

customeroperationsEU@alexion.com.

Het materiaal is online beschikbaar op https://alexion.com/documents/netherlands_ultomiris_HCPBRO.

Aanvullende informatie betreffende Ravulizumab is beschikbaar in de Samenvatting van productkenmerken (SmPC) en bijsluiter op www.geneesmiddeleninformatiebank.nl.

