

ECULIZUMAB

Risicominimalisatie-materiaal voor voorschrijvers over de risico's van Eculizumab

Paroxismale nachtelijke hemoglobininurie (PNH)

Atypisch hemolytisch-uremisch syndroom (aHUS)

Refractaire gegeneraliseerde myasthenia gravis (gMG)

Neuromyelitis optica-spectrumstoornis (NMOSD)

INHOUDSTAFEL

1 INLEIDING	3
2 BELANGRIJKE VEILIGHEIDSINFORMATIE	4
Ernstige meningokokkeninfectie	4
Andere systemische infecties	5
Aspergillus-infectie	5
Infusiereacties	5
Immunogeniciteit	5
3 WAT U AAN PATIËNTEN EN OUDERS/ WETTELIJKE VOOGDEN MOET MEEDELEN	6
4 DE BEHANDELING STOPZETTEN	7
Stopzetting van de behandeling bij PNH	7
Stopzetting van de behandeling bij aHUS	8
Stopzetting van de behandeling bij gMG	8

Dit materiaal beschrijft aanbevelingen om belangrijke risico's van Eculizumab te beperken of te voorkomen. Het materiaal is beoordeeld door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG).

Deze gids heeft als doel u te informeren over belangrijke veiligheidsinformatie over Eculizumab. Gebruik van Eculizumab kan een verhoogd risico geven op:

- Neisseria-infecties zoals meningokokkeninfectie of gonorrhoe: patiënten moeten gevaccineerd, gecontroleerd en/of voldoende geïnformeerd worden.
- infusiereacties: patiënten moeten tot 1 uur na infusie gemonitord worden.
- Aspergillus-infectie: extra aandacht moet besteed worden aan de risicofactoren, klachten en symptomen.
- Substantiële verergering van de ziekte of terugval na stopzetting of uitstel van Eculizumab toedieningen. De arts moet steeds geraadpleegd worden alvorens Eculizumab stop te zetten of uit te stellen. ChR)

1 INLEIDING

Eculizumab is geïndiceerd voor gebruik bij **volwassenen en kinderen** voor de behandeling van:

- **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.
- **Atypisch hemolytisch-uremisch syndroom (aHUS)**
- **Refractaire gegeneraliseerde myasthenia gravis (gMG)** bij patiënten van 6 jaar en ouder die positief testen voor antilichamen tegen acetylcholinereceptoren (AChR)

Eculizumab is geïndiceerd voor gebruik bij **volwassenen** voor de behandeling van:

- **Neuromyelitis optica-spectrumstoornis (Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder, NMOSD)** bij patiënten die positief testen voor antilichamen tegen aquaporine-4 (AQP4) met een recidiverend verloop van de ziekte.

Deze gids heeft als doel om de voorschrijver meer bewust te maken van de risico's van het gebruik van Eculizumab, waaronder meningokokkeninfecties, ernstige infecties (waaronder sepsis), aspergillusinfectie, infusiereacties en immunogeniciteit. Het heeft ook als doel om de voorschrijver meer bewust te maken van de risico's die verbonden zijn aan het staken van het gebruik van Eculizumab.

Deze gids moet gebruikt worden in combinatie met de samenvatting van de productkenmerken (SmPC) van Eculizumab.

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.

U wordt voorzien van volgende materialen dat aan elke patiënt moet gegeven worden die behandeld wordt met Eculizumab:

- **Patiëntenkaart**
Om patiënten en zorgverleners te informeren over het risico van meningokokkeninfectie in verband met Eculizumab.
- **Informatiebrochure voor de Patiënt/ouder/wettelijke voogd**
Om patiënten, ouders/voogden van zuigelingen en kinderen en zorgverleners voor te lichten over de veiligheidsoverwegingen in verband met de behandeling met Eculizumab.
- **Bijsluiter voor patiënten**

Lees dit materiaal voordat u Eculizumab aan uw patiënten voorschrijft.

2 BELANGRIJKE VEILIGHEIDSINFORMATIE

Ernstige meningokokkeninfectie

- Door het werkingsmechanisme van Eculizumab verhoogt het gebruik ervan het risico voor de patiënt op meningokokkeninfecties (*Neisseria meningitidis*).
- Er zijn gevallen van ernstige of fatale meningokokkeninfectie gemeld bij Eculizumab behandelde patiënten. Meningokokkeninfecties bij patiënten behandeld met Eculizumab hebben zich voorgedaan als meningokokkensepsis.

Om het risico van meningokokkeninfectie en slechte resultaten na infectie te minimaliseren:

Voordat u de behandeling met Eculizumab start:

- ▶ Vaccineer uw patiënten met een meningokokkenvaccin ten minste 2 weken voor de start van Eculizumab, tenzij het risico van uitstel van de Eculizumab -therapie opweegt tegen het risico van het ontwikkelen van een meningokokkeninfectie. Vaccins tegen de serogroepen A, C, Y en W135 worden aanbevolen ter preventie van de algemeen pathogene meningokokken-serogroepen. Vaccin tegen serogroep B, indien beschikbaar, wordt ook aanbevolen.
 - Patiënten die minder dan 2 weken na ontvangst van een tetravalent meningokokkenvaccin met de behandeling met Eculizumab starten, moeten gedurende ten minste 2 weken na de vaccinatie behandeld worden met passende profylactische antibiotica.
- ▶ Monitor patiënten nauwlettend 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.
- ▶ Aangezien vaccinatie mogelijk niet voldoende is om meningokokkeninfectie te voorkomen, moet naast vaccinatie profylactisch gebruik van antibiotica worden overwogen op basis van de officiële richtlijnen voor het juiste gebruik van antibacteriële middelen.

Tijdens de behandeling met Eculizumab:

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

Andere systemische infecties

- Ernstige infecties met Neisseria-soorten (anders dan Neisseria meningitidis), waaronder gedissemineerde gonokokkeninfectie, zijn gemeld met Eculizumab. Geef patiënten voorlichting over gonorroe-preventie en adviseer regelmatig testen voor risicopatiënten.
- Vaccineer patiënten jonger dan 18 jaar tegen Haemophilus influenzae en pneumokokkeninfecties. Strikte naleving van de nationale vaccinatieaanbevelingen voor elke leeftijdsgroep is noodzakelijk.
- Dien Eculizumab met voorzichtigheid toe aan patiënten met actieve systemische infecties.

Aspergillus-infectie

- Bij met Eculizumab behandelde patiënten werden gevallen van Aspergillus-infectie, waarvan sommige fataal, gerapporteerd.
- Eculizumab moet met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met actieve systemische infecties, waaronder Aspergillus-infecties.
- Een groter bewustzijn van de onderliggende risicofactoren om een Aspergillus-infectie te ontwikkelen, zoals immunosuppressieve therapieën, langdurig gebruik van steroïden, ernstige pancytopenie, blootstelling aan bouw- of sloopplaatsen en reeds bestaande longaandoeningen of Aspergillus-infectie, is nuttig om de impact van het risico tot een minimum te beperken.
- Houd rekening met de risicofactoren van de patiënt en pas uw toezicht en/of de onderliggende immunosuppressieve behandeling van de patiënt waar mogelijk aan om het risico te beperken.
- Extra aandacht moet besteed worden aan de klachten en symptomen van een Aspergillus-infectie.

Infusiereacties

- Toediening van Eculizumab kan leiden tot infusiereacties die allergische of overgevoeligheidsreacties (waaronder anafylaxie) kunnen veroorzaken.
- Patiënten moeten gedurende één uur na de infusie worden gecontroleerd.
- De toediening van Eculizumab moet worden onderbroken bij alle patiënten die ernstige infusiereacties ondervinden en er moet passende medische therapie worden toegediend.

Immunogeniciteit

- In klinische studies zijn zeldzame antilichaamreacties waargenomen bij patiënten die behandeld zijn met Eculizumab.
- Controleer de patiënten op tekenen en symptomen die verband houden met positieve antilichamen tegen het geneesmiddel.

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

- **Risico van meningokokkeninfectie**

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

De relevante tekenen en symptomen zijn:

- 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
- Knorrig, geen zin om vastgepakt te worden
- Snelle ademhaling of grommen
- Ongewoon huilen, kreunen
- Stijve nek, afkeer van fel licht
- Voedsel weigeren en braken
- Slaperig, slap, niet reagerend
- Bleke, vlekkerige huidvlekken/uitslag
- Gespannen, uitpuilende fontanel (zachte plek op het hoofd van de baby)
- Stuiptrekkingen/aanvallen

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

- Ernstige spierpijn
- Ernstige hoofdpijn
- Verwarring
- Prikkelbaarheid

Leg de Informatiebrochure 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.

Leg de patiënt uit dat hij/zij de patiëntenkaart gedurende de gehele behandeling met Eculizumab en tot 3 maanden na de laatste dosis Eculizumab 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 ze kunnen deelnemen.

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

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 eculizumab 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.

4 DE BEHANDELING STOPZETTEN

Stopzetting van de behandeling voor PNH

Controleer patiënten met PNH die stoppen met Eculizumab nauwgezet op tekenen en symptomen van ernstige intravasculaire hemolyse en andere reacties gedurende ten minste 8 weken.

Ernstige hemolyse wordt geïdentificeerd door:

1. serum lactaat dehydrogenase (LDH) > LDH vóór de behandeling

EN

2. een van de volgende criteria:

- Absolute daling van meer dan 25% van de PNH-kloongrootte (in afwezigheid van verdunning als gevolg van transfusie) in maximaal één week
- een HB-niveau van < 5 g/dl of een daling van > 4 g/dl in maximaal een week
- Angina
- Verandering in geestesgesteldheid
- Stijging van 50% in de serumcreatinineconcentratie
- Trombose

Indien ernstige hemolyse optreedt, overweeg dan de volgende procedures/behandeling:

Bloedtransfusie (packed RBC's) OF exsanguinatietransfusie als de PNH RBC's gemeten aan de hand van flow cytometrie meer dan 50% uitmaken van de totale RBC's

+ Antistolling

+ Corticosteroïden

OF

Herinstellen van een behandeling met eculizumab

Stopzetting van de behandeling bij aHUS

In de klinische studies bij aHUS werden ernstige complicaties van trombotische microangiopathie (TMA) waargenomen na stopzetting van de behandeling met Eculizumab.

Controleer aHUS-patiënten die de behandeling met Eculizumab staken op tekenen en symptomen van TMA.

TMA-complicaties na stopzetting kunnen worden vastgesteld door:

1. 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 de serumcreatinine met 25% of meer ten opzichte van de aanvangswaarde of nadir tijdens de behandeling met Eculizumab; of
 - een stijging van LDH in serum met 25% of meer ten opzichte van de aanvangswaarde of nadir tijdens de behandeling met Eculizumab;

OF

2. een van de volgende: een verandering in de geestesgesteldheid of epileptische aanvallen; angina of dyspneu; 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.

Stopzetting van de behandeling bij gMG

Het gebruik van Eculizumab in de behandeling van refractaire gMG is onderzocht bij chronische toediening. Als patiënten de behandeling met Eculizumab staken, moeten ze nauwgezet worden opgevolgd voor klachten en symptomen van verslechtering van de ziekte.

Meld bijwerkingen bij het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb

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. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden 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>.

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

