

Ruconest

IMUNOLOGICKÉ HODNOTENIE

EDUKAČNÝ MATERIÁL PRE PREDPISUJÚCICH LEKÁROV

Zhrnutie

Ruconest (konestat alfa), rekombinantný ľudský inhibítor C1 esterázy (rhC1-INH), pochádza z mlieka transgenických králikov a vyjadruje kódovanie génov pre ľudský C1-INH. Ako pri každom intravenózne podávanom proteínovom lieku, ani tu nemožno vylúčiť hypersenzitívne reakcie, a preto treba pred začiatkom liečby Ruconestom alebo v prípade alergických reakcií, alebo pri nedostatočnej klinickej reakcii na liečbu Ruconestom prijať niekoľko opatrení. Sú to tieto opatrenia:

- i. Pred začatím liečby Ruconestom musí anamnéza všetkých pacientov zahŕňať hodnotenie, či je možné, aby sa u pacienta rozvinuli prejavy a príznaky podozrenia na alergiu na králiky. Je možné, že si pacient nebude vedieť spomenúť na alergiu zo skoršieho obdobia svojho života alebo nebude vedieť, že má alergiu na kožušinu králikov. Lekár má položiť pacientovi vhodné otázky, aby zistil, či by pacient mohol mať alergiu na kožušinu králikov. Môžu to byť napríklad tieto otázky:

- a. Boli ste v minulosti v kontakte s králikmi?
- b. Zaznamenali ste po kontakte s králikmi svrbenie, vyrážku, kýchanie, svrbenie v nose a nádchu, začervenanie a svrbenie očí, kašeľ, dýchavičnosť alebo sipot, prípadne ste sa inak necítili dobre?

V prípade kladnej odpovede na druhú otázku je potrebné zvážiť alternatívne liečby, ktoré nie sú králičieho pôvodu.

- ii. Je dôležité, aby ošetrojúci lekár dôkladne informoval pacienta o príznakoch hypersenzitivity alebo alergie a o tom, že v prípade výskytu týchto príznakov je nutné ihneď upozorniť lekára.
- iii. Je potrebné pravidelne opakovať pokyny, aby pacient okamžite hlásil akékoľvek alergické reakcie na králika.
- iv. Pacient, ktorému sa predpíše Ruconest, musí dostať písomnú informáciu pre používateľa.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná ul. 11, SK-825 08 Bratislava 26, Tel: + 421 2 507 01 206, e-mail: **neziaduce.ucinky@sukl.sk**. Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke **www.sukl.sk** v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie o nežiaducich účinkoch. Formulár na elektronické podávanie hlásení:

<https://portal.sukl.sk/eskadra>.

Vedľajšie účinky môžu byť nahlásené aj **safety.sk@pharming.com.**

Pre liek Ruconest (conestat alfa) bol zavedený postmarketingový register. Vyzývame vás, aby ste do tohto registra liečby zaradili pacientov. Ďalšie informácie získate e-mailom na adrese **medinfo.sk@pharming.com**.

Úvod

Liečivom Ruconestu je rekombinantná forma ľudského inhibítora C1 (rhC1-INH) (konestat alfa). Sekvencia aminokyselín rekombinantnej formy je rovnaká ako v prípade endogénneho ľudského C1-INH. Ruconest je purifikovaný z mlieka transgenických králikov exprimujúcich gén kódujúci C1-INH a vyjadrený v bunkách mliečnych žliaz králika. Napriek navrhnutému postupu purifikácie na elimináciu nečistôt pochádzajúcich z hostiteľského organizmu (Host Related Impurities (HRI)) pochádzajúcich z mlieka králika v maximálnej možnej miere, obsahuje Ruconest stopy králičieho proteínu.

Rekombinantné proteínové lieky, ako je Ruconest, môžu vyvolať tvorbu protilátok proti rekombinantnému proteínu a jeho endogénnemu ekvivalentu, ako aj proti nečistotám pochádzajúcim z hostiteľského organizmu (HRI).

Ako pri každom intravenózne podávanom proteínovom lieku, ani tu nemožno vylúčiť hypersenzitívne reakcie. Pred začatím liečby Ruconestom je potrebné zistiť od pacientov známu alebo suspektnú alergiu na králiky. Ak ide o taký prípad, je potrebné zvážiť alternatívne liečby, ktoré nie sú králičieho pôvodu. Pacienti musia byť pozorne monitorovaní a sledovaní kvôli výskytu akýchkoľvek príznakov hypersenzitivity počas obdobia podávania lieku a bezprostredne po ukončení liečby. V prípade anafylaktických reakcií alebo šoku je potrebné podať pohotovostnú liečbu.

Liečba Ruconestom sa má začať pod vedením a dohľadom lekára so skúsenosťami v oblasti diagnostiky a liečby dedičného angioedému a liek má podať zdravotnícky pracovník.

Možné imunologické reakcie súvisiace s Ruconestom sú uvedené v troch kapitolách:

1. Hypersenzitivita I. typu (okamžité alebo anafylaktické reakcie)
2. Neutralizujúce protilátky (vedúce k zníženiu účinnosti)
3. Hypersenzitivita III. typu (hypersenzitivita imunitného komplexu)

Každá z týchto kapitol zahŕňa:

- mechanizmy podieľajúce sa na týchto reakciách;
- fakty a zistenia podporujúce riziko;
- testy, ktoré možno použiť na prevenciu takej reakcie, alebo testy umožňujúce vyšetrenie udalostí s podozrením na imunologický základ;
- dôsledky liečby.

1. HYPERSENZITIVITA I. TYPU (okamžité alebo anafylaktické reakcie)

Mechanizmus:

Hypersenzitivita I. typu sa môže prejaviť ako urtikária, zápal spojoviek, rinitída, dýchavičnosť a/alebo šok a spôsobujú ju protilátky IgE. Hypersenzitivita I. typu sa dá ťažko odlíšiť od angioedému zapríčineného dedičným angioedémom (Hereditary Angioedema, HAE). Tvorbu protilátok IgE vyvolá expozícia rovnakým alebo podobným antigénom, ako sú antigény, ktoré spúšťajú reakciu. Napríklad:

- Pacienti alergickí na králiky môžu mať existujúce protilátky IgE, ktoré môžu reagovať na stopy nečistôt králičieho proteínu v lieku Ruconest.
- Aj keď sa krížová reaktivita medzi kravským a králičím mliekom považuje za nepravdepodobnú, nie je možné vylúčiť možnosť takejto krížovej reaktivity u pacientov s klinicky preukázanou alergiou na kravské mlieko a u pacienta je potrebné sledovať prejavy a príznaky precitlivenosti po podaní Ruconestu.

Fakty:

V programe klinických skúšaní Ruconestu sa u jedného zdravého dobrovoľníka vyvinula po prvej expozícii Ruconestu hypersenzitívna reakcia I. typu. Pacient mal dovtedy nezistenú alergiu na králiky. Zatiaľ bolo v klinických skúšaniach s liekom Ruconest podaných 268 osobám viac ako 1 500 dávok bez ďalších hlásení závažnej hypersenzitivity/anafylaktickej reakcie.

Anamnéza:

Kvôli riziku možných alergických reakcií je Ruconest kontraindikovaný u pacientov so **známou alergiou na králiky alebo podozrením na takúto alergiu**, preto:

- Pred začatím liečby Ruconestom je potrebné starostlivo posúdiť minulé a súčasnú anamnézu všetkých pacientov s ohľadom na známu alergiu na králiky alebo podozrenie na ňu.

Liečba:

Pacientov liečených Ruconestom je potrebné monitorovať na prítomnosť klinických prejavov a príznakov hypersenzitivity počas podania a bezprostredne po ňom. Pre prípad anafylaktických reakcií alebo šoku má byť k dispozícii pohotovostná liečba na okamžité podanie. Je dôležité poučiť pacientov o včasných príznakoch hypersenzitívnych reakcií vrátane žihľavky, generalizovanej urtikárie, tlaku na hrudníku, dýchavičnosti, hypotenzie a anafylaxie a o tom, aby pacient okamžite informoval svojho lekára, ak sa ktorýkoľvek z týchto príznakov vyskytne.

Pacienti majú byť tiež pravidelne poučení o tom, aby hlásili akúkoľvek alergickú reakciu na králiky (napr. ročne). Taktiež je dôležité informovať pacienta o rozdieloch medzi záchvatom dedičného angioedému a hypersenzitívnou reakciou. V prípade výskytu hypersenzitivity I. typu na Ruconest alebo v prípade výskytu alergických príznakov, musí pacient ukončiť liečbu Ruconestom. Je potrebné zvážiť iné možnosti liečby, ktoré nie sú králičieho pôvodu.

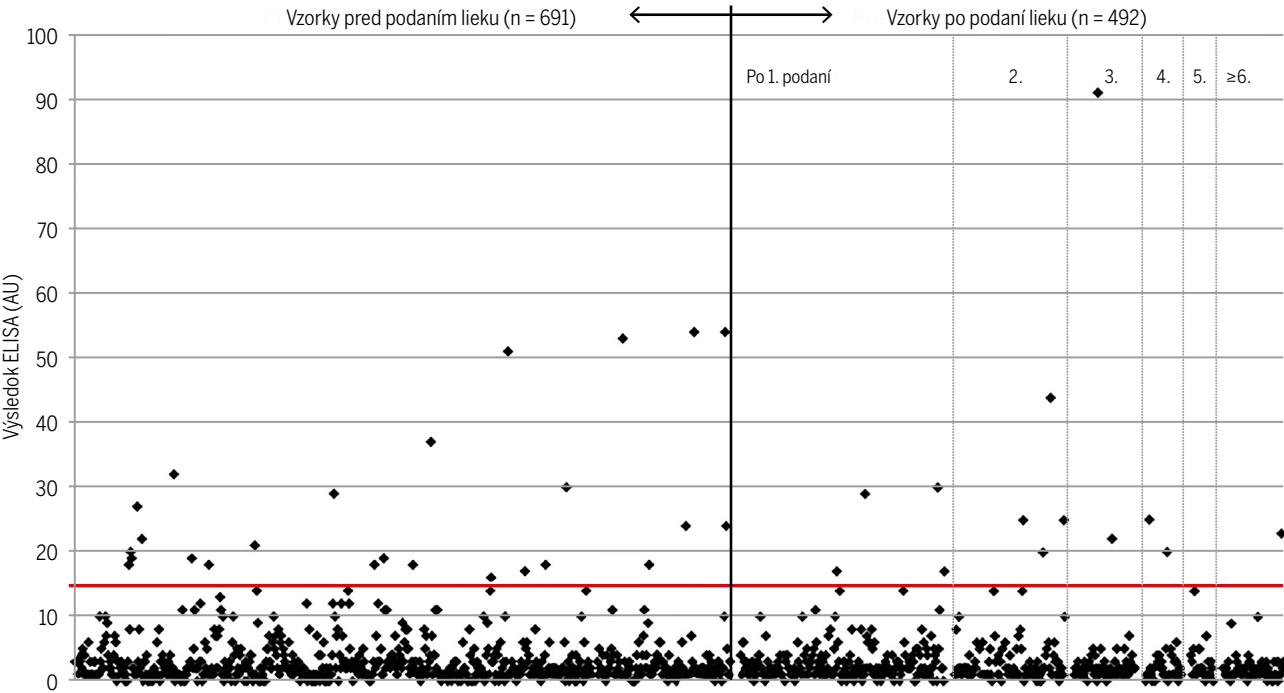
2. NEUTRALIZUJÚCE PROTILÁTKY
(vedúce k zníženiu účinnosti)

Mechanizmus:

Tvorba neutralizujúcich protilátok proti C1-INH môže znížiť úroveň funkčných C1-INH a vyvolať zníženú klinickú reakciu (pozri nasledujúce kritériá, ktoré môžu vyvolať imunologické testovanie). Keby sa protilátky viazali na endogénne C1-INH, klinický stav by bol porovnateľný so stavom získaného angioedému (Acquired Angioedema, AAE), čo je zriedkavý stav zvyčajne spôsobený prítomnosťou neutralizujúcich protilátok proti endogénnym C1-INH tvoreným lymfómom alebo súvisiacim s autoimunitným ochorením.

Fakty

Počas klinického skúšobného programu sa odoberali vzorky plazmy pred podaním lieku a po ňom. Prítomnosť protilátok proti C1-INH vo vzorkách plazmy sa zisťovala pomocou 6 rôznych enzýmových imunoanalýz (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assays, ELISA), ktorými sa detekujú protilátky IgM, IgG a IgA proti pdC1-INH a rhC1-INH (výsledky pre IgG sú uvedené na nasledujúcom obrázku).



Obrázok zobrazuje merania protilátok špecifických pre IgG proti rhC1-INH u pacientov s HAE pred prvou liečbou rhC1-INH a po liečbe rhC1-INH. Vodorovná červená čiara predstavuje hraničnú úroveň ELISA. Posledný stĺpec predstavuje kompiláciu všetkých vzoriek odobratých po podaní lieku od pacientov medzi 6. až 26. podaním.

Vzorky plazmy s vyššími ako hraničnými hodnotami boli testované na neutralizujúce protilátky proti C1-INH. Výsledky sú zhrnuté nasledovne:

- Neboli pozorované žiadne trvalé reakcie protilátok proti pdC1-INH alebo rhC1-INH.
- Neboli zistené žiadne neutralizujúce protilátky proti C1-INH.

Testy:

Klinické podozrenie na neutralizujúce protilátky môže byť vyvolané zníženou klinickou reakciou:

- a) v prípade dvoch po sebe nasledujúcich záchvatov angioedému u akéhokolvek pacienta s HAE, ktorý už predtým reagoval na liečbu dávkou 50 U/kg Ruconestu, je na liečbu záchvatu potrebná dvojitá dávka Ruconestu;

A / ALEBO

- b) v prípade dvoch po sebe nasledujúcich akútnych záchvatov angioedému u pacienta s HAE, ktorý predtým reagoval na liečbu dávkou 50 U/kg Ruconestu, sa neprejaví reakcia na liečbu Ruconestom do 4 hodín napriek adekvátnej dávke 50 U/kg.

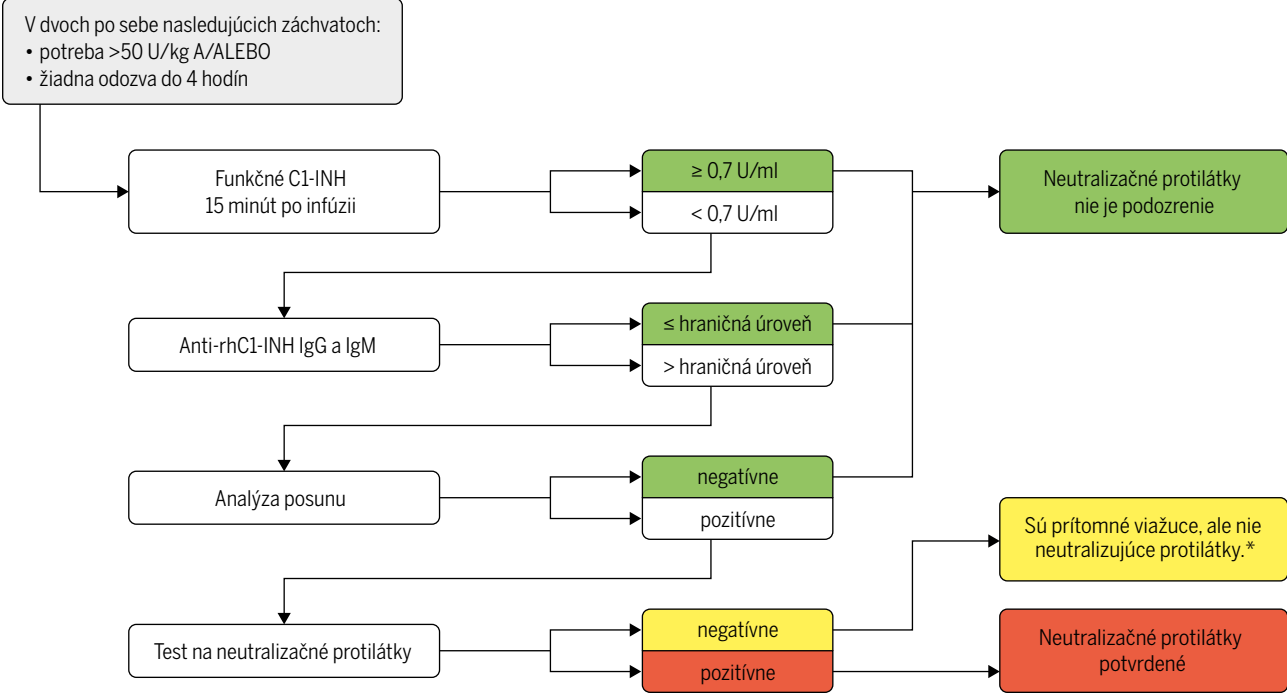
Ako prvý diagnostický krok sa odporúča zmerať funkčnú aktivitu C1-INH 15 minút po infúzii dávky 50 U/kg Ruconestu. Koncentrácie s hodnotou >0,7 U/ml vylučujú prítomnosť klinicky významných neutralizujúcich protilátok.

Spoločnosť Pharming Technologies B.V. poskytuje prístup k imunologickému laboratórnemu testovaciemu programu na sledovanie podozrivého výskytu neutralizujúcich protilátok. Testovací program treba zvážiť u pacientov s HAE, ktorí spĺňajú kritériá a) alebo b) uvedené vyššie a ktorí nedosiahli funkčné C1-INH >0,7 U/ml 15 minút po infúzii dávky 50 U/kg Ruconestu (pozri vyššie):

Testovaciu súpravu si môžete vyžiadať e-mailom na adrese **medinfo.sk@pharming.com**. Odber vzoriek plazmy a postupy odoslania sú podrobne opísané v časti PRÍLOHA A.

- Vzorky sa budú testovať podľa nasledujúceho postupu:
- Analýzy ELISA zistia protilátky IgG a IgM proti rhC1-INH. Tieto analýzy sú založené na viazaní uvedených protilátok na znehynbené rhC1-INH.
 - Ak výsledky niektorého testu na protilátky proti rhC1-INH presiahnu hraničné hodnoty, vykoná sa potvrdzovací test odchýlky na rozlíšenie špecifickej a nešpecifickej reakcie.
 - Ak sa potvrdia špecifické protilátky, schopnosť týchto protilátok neutralizovať funkčné pdC1-INH sa testuje pomocou analýzy neutralizujúcich protilátok.

Úplný postup testovania podozrivých neutralizujúcich protilátok je zhrnutý v nasledujúcej schéme.



* Tieto protilátky môžu znížiť klinickú účinnosť zvýšením klírensu rhC1-INH.

Liečba:

Klinický obraz a možnosti liečby pacientov s neutralizujúcimi protilátkami môžu byť podobné ako u pacientov so získaným angioedémom (AAE). Akútne záchvaty AAE si vo všeobecnosti vyžadujú vyššie dávky C1-INH ako záchvaty HAE. Podávanie C1-INH je voliteľná liečba v prípade život ohrozujúceho záchvatu AAE. Okrem podpornej liečby, ako je intubácia v prípade život ohrozujúcich záchvatov, možno zvážiť aj liečbu ikatibantom.

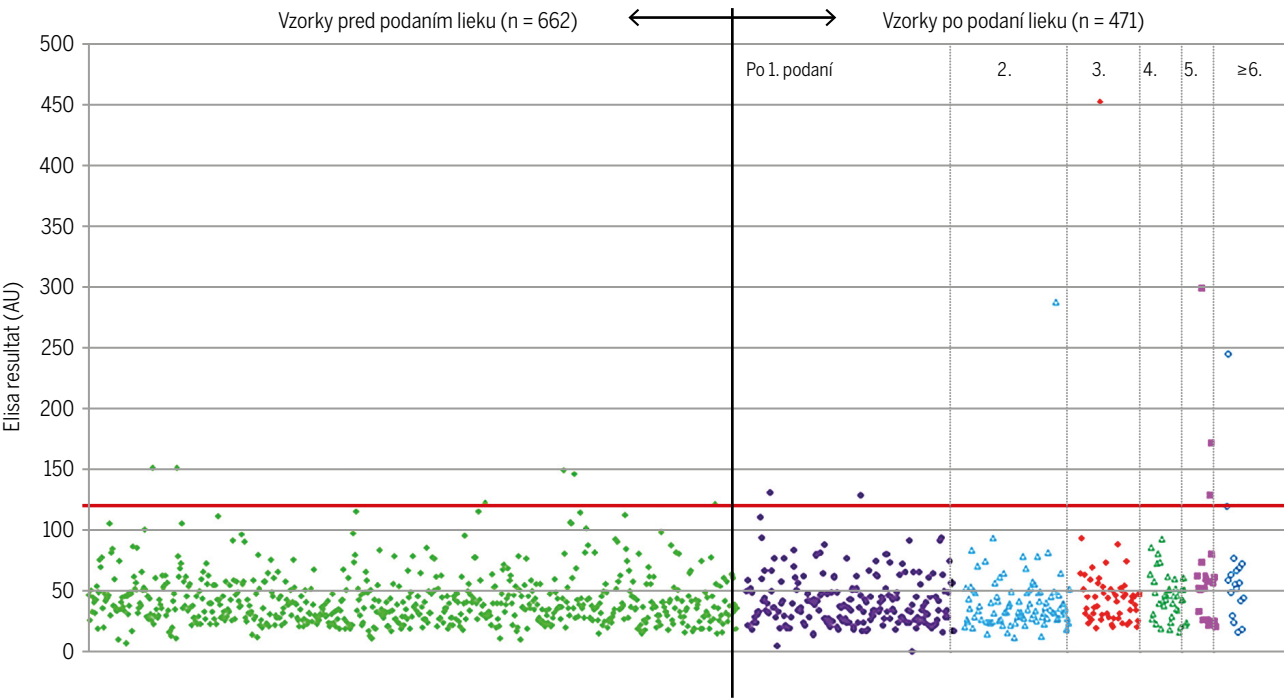
3. HYPERSENZITIVITA TYPU III (hypersenzitivita imunitného komplexu)

Mechanizmus:

Tvorba protilátok proti C1-INH alebo proti nečistotám pochádzajúcim z hostiteľského organizmu (HRI) môže mať za následok hypersenzitivitu III. typu. Reakcia sprostredkovaná imunitnými komplexmi môže byť generalizovaná alebo môže zahŕňať jednotlivé orgány (príznaky „reakcie na transfúziu“ alebo „sérovej choroby“).

Fakty:

Počas klinického skúšobného programu sa odoberali vzorky plazmy pred podaním lieku a po ňom. Okrem opísaného skríningu protilátok proti C1-INH sa enzýmová imunoanalýza (ELISA) použila na zistenie prítomnosti IgM, IgG, ako aj protilátok IgA proti hostiteľským nečistotám (výsledky sú zobrazené na nasledujúcom obrázku).



Obrázok zobrazuje hodnotenie protilátok proti hostiteľským nečistotám u symptomatických pacientov s HAE po opakovanej liečbe rhC1-INH. Červená čiara predstavuje hraničnú úroveň ELISA. Posledný stĺpec predstavuje kompiláciu všetkých vzoriek odobratých po podaní lieku od pacientov medzi 6. až 26. podaním.

Vzorky plazmy, ktoré boli pozitívne testované skríningom ELISA, boli testované v potvrdzujúcej analýze substitúcie. Výsledky sú zhrnuté nasledovne:

- Nebolo pozorované žiadne trvalé protilátkové reakcie na C1-INH.
- U niektorých pacientov sa našli protilátky proti hostiteľským nečistotám nad hraničnou úrovňou, ale neboli spojené s klinickými príznakmi imunologickej reakcie.

Testy:

Spoločnosť Pharming Technologies B.V. poskytuje prístup k imunologickému laboratórnemu testovaciemu programu na sledovanie podozrení na hypersenzitívne reakcie. Testovací program treba zvážiť u pacientov s HAE, ktorí spĺňajú kritériá c) a/alebo d) uvedené nižšie.

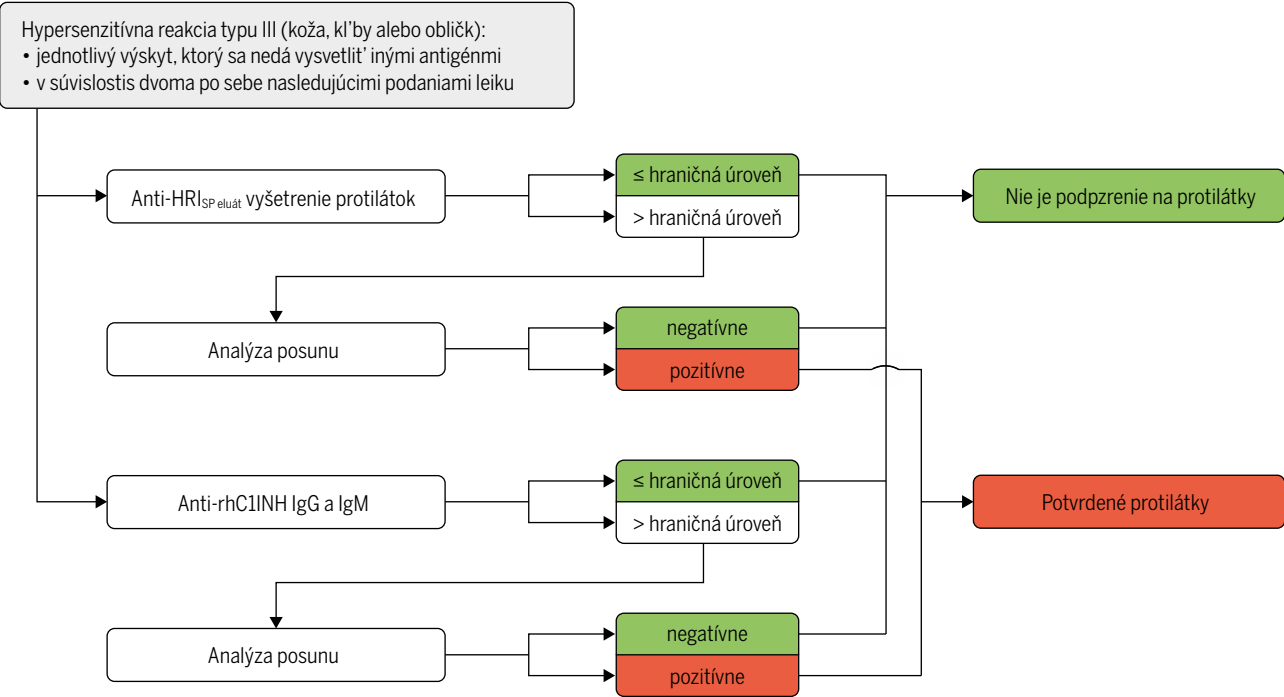
- c) hypersenzitívna reakcia III. typu (kožné, kĺbové alebo obličkové symptómy) v dňoch alebo týždňoch po podaní Ruconestu, ktorú po vyšetrení iných príčin nie je možné úplne vysvetliť expozíciou a reakciou na iné antigény;
- d) hypersenzitívne reakcie III. typu v dvoch po sebe nasledujúcich prípadoch v dňoch alebo týždňoch po podaní Ruconestu.

Testovaciu súpravu si môžete vyžiadať e-mailom na adrese medinfo.sk@pharming.com.

Odber vzoriek plazmy a postupy odoslania sú detailne opísané v časti PRÍLOHA A.

- Vzorky sa budú testovať podľa nasledujúceho postupu:
- Analýzy ELISA zistia protilátky IgG a IgM proti rhC1-INH. Tieto analýzy sú založené na viazaní uvedených protilátok na znehybnené rhC1-INH.
 - Ak výsledky oboch testov na protilátky proti rhC1-INH presiahnu hraničné hodnoty, vykoná sa potvrdzovací test odchýlky na rozlíšenie špecifickej a nešpecifickej reakcie.
 - Ďalšia analýza ELISA zisťuje prítomnosť celkového množstva Ig proti nečistotám pochádzajúcim z hostiteľského organizmu (HRI). Táto ELISA anti-HRI^{SP eluát} meria viazanie protilátok na antigény získané v prvom kroku purifikácie vo výrobnom procese (SP eluát). Táto analýza je preto vysoko špecifická a citlivá na nečistoty pochádzajúce z hostiteľského organizmu v Ruconeste.
 - Ak sa v teste anti-HRI^{SP eluát} zistia vyššie ako hraničné hodnoty, uskutoční sa potvrdzujúci test odchýlky na rozlíšenie špecifickej a nešpecifickej reakcie.

Úplný postup testovania suspektnej hypersenzitivity III. typu na Ruconest je zhrnutý v nasledujúcej schéme.



Liečba:

Pozitívne výsledky testovania protilátok majú vylúčiť ďalšiu liečbu Ruconestom. Akútna symptomatická liečba hypersenzitivity III. typu zahŕňa protizápalové lieky.

PRÍLOHA A

PRÍKLAD POSTUPOV ODBERU VZORIEK PLAZMY A ICH ODOSLANIA

Pre pacientov s podozrením na vznik neutralizujúcich protilátok alebo hypersenzitivity III. typu na Ruconest a spĺňajúcich kritériá uvedené v edukačných materiáloch vám na požiadanie zašleme testovaciu súpravu na imunologické vyhodnotenie, ktorá bude obsahovať:

- 8 štítkov
 - 2 skúmavky s citrónanom
 - 4 kryoskúmavky
 - Pokyny na odber vzoriek plazmy (pozri nižšie)
 - Formulár na oznámenie odberu faxom alebo e-mailom
- na určenú e-mailovú adresu

POKYNY NA ODBER VZORIEK PLAZMY:

Pred odberom vzoriek krvi vyplňte, prosím, údaje o pacientovi a uveďte dátum podľa požiadaviek na štítku.

- Odoberte 4,5 ml krvi do skúmavky s citrátom použitím štandardnej techniky venepunkcie (napichnutím žily).
- Označte skúmavku s citrónanom identifikačným štítkom pacienta vodorovne, nie pozdĺžne.
- Vzorku centrifugujte 10 až 15 minút pri izbovej teplote rýchlosťou 1000 x g (približne 2 000 ot./min) na oddelenie plazmy od červených krviniek.
- Kryoskúmavky vodorovne označte identifikačným štítkom pacienta.
- Odoberte plazmu (supernatant) a preneste 2 x 0,75 ml plazmy do označených kryoskúmaviek.
- Vzorky plazmy (2 kryoskúmavky x 0,75 ml) čo najrýchlejšie zmrazte a uchováajte vo zvislej polohe pri teplote -70 °C alebo nižšej.
- Zvyšnú plazmu zlikvidujte podľa štandardných národných postupov.

ODOSLANIE VZORIEK PLAZMY:

Oznámenie o odbere vzoriek pošlite, prosím, faxom/e-mailom a bude vás kontaktovať kuriér, ktorý vyzdvihne vzorky.

POZNÁMKY

