

BEKEMV[®]▼ (eculizumab)

Lægens vejledning til ordination

**Vigtig information til sundhedspersoner om alvorlige
bivirkninger af eller reaktioner på BEKEMV**

- ▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Du kan hjælpe ved at indberette alle bivirkninger. Se vejledningen i afsnittet “Indberetning af bivirkninger”



INDHOLD

SIDE

INDLEDNING	3
INDIKATIONER FOR BEKEMV	3
VIGTIG SIKKERHEDSINFORMATION	3
RISIKO FOR SVÆR MENINGOKOKINFEKTION OG SEPSIS	3
ANDRE SYSTEMISKE INFEKTIONER	5
ANDRE ALVORLIGE UØNSKEDE REAKTIONER	6
ADVARSEL OM SORBITOLINDHOLD	7
RISICI FORBUNDET MED SEPONERING AF BEKEMV	7
REFERENCE	8
INDBERETNING AF BIVIRKNINGER	8
MERE INFORMATION	8

INDLEDNING

Formålet med denne vejledning er at informere og/eller påminde sundhedspersoner om forebyggelsesforanstaltninger, påvisning, nøje monitorering og/eller korrekt håndtering af udvalgte sikkerhedsproblemer forbundet med BEKEMV.

Vejledningen skal anvendes i kombination med produktresuméet for BEKEMV (eculizumab).

Du vil få udleveret følgende dokumenter, som skal gives til alle patienter, der behandles med BEKEMV:

- **Patientkort:** Indeholder information til patienter og sundhedspersoner om risikoen for meningokokinfektioner, der er forbundet med BEKEMV, og en advarsel om sorbitolindholdet.
- **Vejledning til patienter/forældre:** Med oplysninger til patienter og forældre/værger om BEKEMV.
- **Indlæggsseddel**

INDIKATIONER FOR BEKEMV¹

BEKEMV er indiceret til voksne og børn til behandling af:

- Paroxysmisk nokturn hæmoglobinuri (PNH). Der er påvist klinisk fordel for patienter med hæmolyse med et eller flere kliniske symptomer, der tyder på høj sygdomsaktivitet, uanset transfusionsanamnese.
- Atypisk hæmolytisk uræmisk syndrom (aHUS)

VIGTIG SIKKERHEDSINFORMATION¹

Information til patienter med arvet fruktoseintolerans (HFI³)

BEKEMV er kontraindiceret hos patienter med HFI³, uanset alder, og hos spædbørn og børn under 2 år, hos hvem HFI³ måske endnu ikke er diagnosticeret. Se advarslen om sorbitolindhold på side 7.

RISIKO FOR SVÆR MENINGOKOKINFektion OG SEPSIS

Anvendelse af eculizumab øger patientens risiko for svær infektion og sepsis, herunder især meningokokinfektion (*Neisseria meningitidis*), på grund af lægemidlets virkningsmekanisme. Der er rapporteret om tilfælde af alvorlige eller fatale meningokokinfektioner hos patienter, der blev behandlet med eculizumab.

- Sepsis er en almindelig præsentation af meningokokinfektioner hos patienter, der behandles med eculizumab.
- Hold øje med tidlige tegn på meningokokinfektion hos patienterne.
- Undersøg straks ved mistanke om infektion, og behandl om nødvendigt med antibiotika.

Følgende foranstaltninger skal træffes for at minimere risikoen for infektion og dårlige udfald efter infektion:

***Neisseria meningitidis*: Vaccination og antibiotisk profylakse**

- Vacciner patienten med meningokokvaccine mindst 2 uger inden behandling med BEKEMV, med mindre risikoen for at udsætte behandlingen opvejer risikoen for at få en meningokokinfektion.
- Vacciner mod serogrupper A, C, Y og W 135 anbefales til forebyggelse af hyppigt patogene meningokok-serogrupper. Vaccine mod serogruppe B (hvis tilgængelig) anbefales også.
- Vacciner i overensstemmelse med gældende nationale retningslinjer for anvendelse af vacciner.²
- Vaccination er muligvis ikke nok til at forebygge meningokokinfektion. Vær opmærksom på den officielle vejledning til passende brug af antibakterielle midler.
- Alle patienter skal monitoreres for tidlige tegn på meningokokinfektion og straks undersøges, hvis der er mistanke om infektion. Om nødvendigt behandles der med antibiotika.
- Patienter, der starter i behandling med BEKEMV mindre end 2 uger efter en vaccination, skal behandles med antibiotisk profylakse indtil 2 uger, efter at vaccinationen kan gives.
- Gentag vaccinationen i henhold til gældende nationale retningslinjer for vaccination af patienter, der er i behandling med komplementhæmmere.

Virkningen af en vaccination på den underliggende sygdom

Vaccination (eller revaccination) kan forårsage yderligere komplementaktivering. Som følge heraf kan patienter med komplementmedierede sygdomme, herunder PNH og aHUS, opleve en stigning i tegn og symptomer på deres underliggende sygdom, for eksempel hæmolyse (PNH) og trombotisk mikroangiopati, TMA (aHUS). Derfor bør patienten monitoreres tæt for sygdomssymptomer efter den anbefalede vaccination.

Information til patienterne om risikoen for meningokokinfektion

Udlevér patientens/forældrenes informationsbrochure. Forklar brochurens indhold til patienten eller forældrene/plejepersoner til patienter, der behandles med **eculizumab**, så de bliver mere opmærksomme på potentielle alvorlige infektioner og de relevante tegn og symptomer², der omfatter:

- | | |
|---|--|
| • Hovedpine med kvalme eller opkastning | • Forvirring |
| • Hovedpine med nakke- eller rygstivhed | • Kraftig muskelømheden kombineret med influenzalignende symptomer |
| • Feber | • Lysfølsomhed |
| • Udslæt | |



Hos børn kan andre tegn og symptomer end dem, der er anført

- Hurtig vejrtrækning
- Kolde hænder og fødder
- Barnet afviser mad og/eller kaster op
- Usædvanlig gråd eller jamren
- Nakkestivhed
- Døsighed eller svær at vække
- Irritabilitet
- Rysten og smerter i benene

Udlevér et patientkort til patienter, der behandles med **eculizumab**, og forklar, at de til enhver tid og i 3 måneder efter den sidste dosis skal have det på sig og fremvise det til læger og sundhedspersoner.

- Lægen skal gennemgå fordele og risici ved behandling med eculizumab med patienterne/forældrene.
- **Fortæl patienterne, at de straks skal kontakte lægen ved mistanke om infektion.**
- Lægen skal desuden forklare:
 - kravet til vaccinationer og/eller antibiotisk profylakse, før behandling med BEKEMV initieres



Sørg for, at forældrene/den juridiske værge med sikkerhed kan identificere de typiske symptomer; hovedpine, feber og nakkestivhed, som kan være svære at opdage hos yngre børn. De skal også være opmærksomme på andre symptomer, herunder inaktivitet, irritabilitet, opkastning og madlede, og vejledes i straks at kontakte lægen.

ANDRE SYSTEMISKE INFEKTIONER

Haemophilus influenzae og pneumokokinfektioner

Vacciner patienter under 18 år mod *Haemophilus influenzae* og pneumokokinfektioner i overensstemmelse med de nationale retningslinjer for vaccination før initiering af behandling med BEKEMV. Overhold nøje de nationale vaccinationsanbefalinger for den enkelte aldersgruppe.

Infektioner med *Neisseria*-arter

På grund af virkningsmekanismen bør der udvises forsigtighed ved administration af eculizumab til patienter med aktive systemiske infektioner (især infektioner, der skyldes *Neisseria* og indkapslede bakterier). Der er rapporteret om alvorlige infektioner med *Neisseria*-arter (bortset fra *Neisseria meningitidis*), herunder disseminerede gonokokinfektioner.

Lægen skal rådgive patienterne om forebyggelse af gonorré, baseret på rådgivning om forebyggelse af andre seksuelt overførte infektioner. Dette inkluderer anvendelse af relevante barrieremetoder samt kondomer hos seksuelt aktive patienter.

Aspergillus-infektion

Der er rapporteret om tilfælde af *Aspergillus*-infektioner, heraf nogle fatale, hos patienter, der blev behandlet med eculizumab.

Underliggende risikofaktorer, for eksempel langvarig anvendelse af steroider, immunsupprimerende behandlinger, svær pancytopeni, ophold på bygge- eller nedrivningspladser samt eksisterende lungefunktionsnedsættelse eller *Aspergillus*-infektion, bør overvejes. Det tilrådes at træffe passende foranstaltninger til at mindske risikoen for *Aspergillus*-infektion, inden behandling med eculizumab starter, hvis en af ovenstående risikofaktorer kan påvises.

ANDRE ALVORLIGE UØNSKEDE REAKTIONER¹

Infusionsrelaterede reaktioner, herunder anafylaksi

Som det er tilfældet med alle terapeutiske proteiner, kan administration af BEKEMV (eculizumab) medføre infusionsreaktioner eller immunogenicitet, som kan forårsage allergiske reaktioner eller overfølsomhedsreaktioner (herunder anafylaksi).

Patienten bør monitoreres i 1 time efter infusion. Alt efter lægens vurdering kan infusionshastigheden sænkes, eller infusionen kan afbrydes, hvis der opstår bivirkninger under administration af BEKEMV. Hvis infusionshastigheden sænkes, må den samlede infusionstid ikke overskride 2 timer for voksne og 4 timer for pædiatriske patienter under 18 år.

Immunogenicitet

På tværs af kliniske studier er der i sjældne tilfælde påvist antistofresponser hos patienter, som blev behandlet med eculizumab. Der har ikke været nogen observeret sammenhæng mellem udvikling af antistoffer og klinisk respons eller bivirkninger.

ADVARSEL OM SORBITOLINDHOLD

Hver milliliter af dette lægemiddel indeholder 50 mg sorbitol (E420). Patienter med hereditær fruktoseintolerans (HFI³) må ikke få dette lægemiddel. Hos HFI³-patienter på over 2 år kan der opstå en spontan aversion over for fruktoseholdige fødevarer, som kan optræde samtidig med symptomerne opkastning, gastrointestinalt besvær, apati, forsinket højdevækst og vægtstigning. Der skal derfor indhentes detaljeret anamnese på HFI³-symptomer hos hver patient inden behandling med BEKEMV.

Efter intravenøs administration af et sorbitolholdigt lægemiddel som BEKEMV kan patienter med HFI³ fremtræde med hypoglykæmi, metabolisk acidose, krampeanfald eller koma, der alt sammen kan være livstruende.

Infusionen skal standses øjeblikkeligt i tilfælde af utilsigtet administration til en patient med kendt eller mistænkt fruktoseintolerans. Normal glykæmi skal reetableres, og organfunktionen skal stabiliseres ved hjælp af intensivbehandling. Kronisk eksponering for sorbitol hos patienter med HFI³ kan medføre manglende trivsel samt nyresvigt og leversvigt.

Spædbørn og børn (under 2 år) kan mangle diagnosticering af HFI³. Lægemidler, der indeholder sorbitol/fruktose, og som gives intravenøst, kan være livstruende og skal være kontraindicerede i denne population.

RISICI FORBUNDET MED SEPONERING AF BEKEMV¹

Patienter med PNH

Alvorlig intravaskulær hæmolyse

Patienter, der starter i behandling med eculizumab på grund PNH, skal fortsætte med behandlingen, også selvom deres tilstand synes at være forbedret.

Patienter, der får seponeret behandling med BEKEMV, skal imidlertid monitoreres for tegn og symptomer på alvorlig intravaskulær hæmolyse samt andre reaktioner i mindst 8 uger. Der er tale om alvorlig hæmolyse, når serum-LDH er større end LDH før behandlingen, og patienten opfylder et eller flere af følgende kriterier: en absolut reduktion af PNH-klonens størrelse på over 25 % (i fravær af fortynding på grund af infusion) på 1 uge eller derunder; et hæmoglobinniveau på <5 g/dl eller fald i hæmoglobin på >4 g/dl på 1 uge eller derunder; angina; ændret mental status; en stigning i serumkreatininniveauet på 50 %; thrombose.

I tilfælde af alvorlig hæmolyse overvejes følgende indgreb/behandlinger: blodtransfusion (pakkede RBC'er) eller udskiftningstransfusion, hvis PNH RBC'er er >50 % af totale RBC'er målt ved flowcytometri; antikoagulation; kortikosteroider eller genindførelse af BEKEMV.

Patienter med aHUS

Svær trombotisk mikroangiopati (TMA)

Patienter, der starter i behandling med eculizumab på grund af aHUS, skal fortsat have eculizumab, også selvom deres tilstand synes at være forbedret.

Der er observeret komplikationer forbundet med svær trombotisk mikroangiopati (TMA) efter seponering af behandlingen hos eculizumab-behandlede patienter i de kliniske aHUS-studier.

Patienter, der får BEKEMV seponeret, skal monitoreres nøje for tegn og symptomer på TMA. Dette kan omfatte:

- To af følgende eller gentagne målinger af en af følgende:
 - Et fald i trombocytaltal på 25 % eller mere i forhold til enten *baseline* eller det maksimale trombocytaltal under BEKEMV-behandlingen
 - En stigning i serum-kreatinin på 25 % eller mere i forhold til *baseline* eller nadir under BEKEMV-behandlingen
 - En stigning i serum-LDH på 25 % eller mere i forhold til *baseline* eller nadir under BEKEMV-behandlingen

ELLER

- En hvilken som helst af følgende: ændring i mental tilstand eller krampeanfald; angina eller dyspnø; trombose.

I tilfælde af komplikationer i forbindelse med svær trombotisk mikroangiopati efter seponering af BEKEMV overvejes genindførelse af behandling med BEKEMV, supportiv behandling med plasmaudskiftning/infusion af frisk frosset plasma eller relevante organspecifikke supportive foranstaltninger, herunder understøttelse af nyrefunktionen med dialyse, åndedrætsstøtte med respiratorbehandling eller antikoagulation.

REFERENCER

1. Produktresuméet for BEKEMV
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/bekemv#product-information-section>
2. Meningitis <https://www.gov.uk/government/publications/meningococcal-disease-guidance-on-public-health-management>
3. Arvelig fruktoseintolerans: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK333439/>

INDBERETNING AF BIVIRKNINGER

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger.

Eventuelle formodede bivirkninger bedes indberettet til Lægemiddelstyrelsen, Axel Heides Gade 1, 2300 København S. Websted: www.meldenbivirkning.dk. E-mail: dkma@dkma.dk.

MERE INFORMATION

Har du spørgsmål eller brug for mere information om anvendelse af BEKEMV, kan du kontakte Amgens medicinske oplysning, på tlf: +45 39 61 75 00 eller på e-mail: medinfo.denmark@amgen.com.