

RUCONEST®

IMMUNOLOGISET ARVIOINNIT

LÄÄKÄREILLE SUUNNATTU KOULUTUSMATERIAALI

Yhteenveto

RUCONEST® (alfakonestaatti), rekombinantti ihmisen C1-esteraasi-inhibiittori, (rhC1-INH) on puhdistettu sellaisten siirtogeenisten kanien maidosta, jotka ilmentävät ihmisen C1-INH:ta koodaavaa geeniä. Kaikkien laskimoon annettavien proteiinivalmisteiden tapaan yliherkkyysoireita ei voida sulkea pois, ja muutamia varotoimia vaaditaan ennen RUCONEST®-hoidon aloittamista tai jos RUCONEST®-hoidon on todettu aiheuttaneen allergisia reaktioita tai jos hoidolle ei saada kliinistä vastetta.

Nämä varotoimet ovat seuraavat:

- i. Ennen RUCONEST®-hoidon aloittamista kaikkien potilaiden sairaushistoriasta on tarkistettava, onko potilaalla mahdollisesti epäilty kaniiallergian merkkejä ja oireita. On mahdollista, että potilas ei muista aiemmin esiintynyttä allergiaa tai ei tiedä, että on allerginen kanin karvoille. Lääkärin on varmistettava, että potilaalle esitetään kysymyksiä, joiden avulla selvitetään potilaan mahdollinen kanikarva-allergia. Kysymyksiä voivat olla esimerkiksi:
 - a. Oletko ollut tekemisissä kanien kanssa aiemmin?
 - b. Kun olit tekemisissä kanien kanssa, esiintyikö sinulla kutinaa, ihottumaa, aivastelua, nenän kutinaa ja vuotoa, silmien punoitusta ja kutinaa, yskimistä, hengästymistä tai hengityksen vinkunaa, tai tunsitko itsesi jollain tavoin huonovointiseksi?

Jos saat myönteisen vastauksen toiseen kysymykseen, RUCONEST®-valmistetta ei saa käyttää ja muita ei-kaniperäisiä hoitovaihtoehtoja on harkittava.

ii. On tärkeää, että hoitava lääkäri antaa potilaalle riittävästi yliherkkyyden tai allergian oireita koskevaa tietoa, ja lääkärin on myös syytä varmistaa, että potilas tietää, että kyseisten oireiden ilmenemisestä on välittömästi ilmoitettava lääkärille.

iii. Mahdollisten kaniiallergiaoireiden välitöntä raportointia koskeva ohjeistus on kerrattava potilaan kanssa määrääjain.

iv. RUCONEST®-lääkityksen määräämisen yhteydessä potilaalle annetaan pakkausseloste.

Jos potilaalle kehittyy RUCONEST®-valmisteen annon yhteydessä vakavia yliherkkyysoireita / immunologisia haittavaikutuksia, lääkärinä pyydetään ilmoittamaan näistä kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

Haittavaikutuksista voi raportoida myös osoitteeseen

safety.fi@pharming.com.

Johdanto

RUCONEST®-valmisteen vaikuttava aine on rekombinantti ihmisen C1-inhibiittori (rhC1-INH) (alfakonestaatti). Rekombinanttimuodon aminohappokoostumus on identtinen sisäsyntyisen ihmisen C1-INH:n kanssa. RUCONEST® ilmenee kanin rintarauhassoluissa, ja se on puhdistettu sellaisten siirtogeenisen kanien maidosta, jotka ilmentävät C1-INH:ta koodaavaa geeniä. Vaikka puhdistusprosessi on suunniteltu poistamaan isäntäeläimestä, eli tässä tapauksessa kanin maidosta, peräisin olevat epäpuhtaudet (Host Related Impurities, HRI) mahdollisimman tehokkaasti, RUCONEST® sisältää kanin proteiinin jäämiä.

RUCONEST®-valmisteen tapaiset rekombinanttiproteiinituotteet voivat synnyttää vasta-aineita rekombinanttiproteiinia, sen endogeenistä vastinetta sekä HRI-epäpuhtauksia vastaan.

Kaikkien laskimoon annettavien proteiinituotteiden tavoin yliherkkyysoireiden mahdollisuutta ei voida sulkea pois. Ennen RUCONEST®-hoidon aloittamista potilailta on kysyttävä, tiedetäänkö tai epäilläänkö heillä olevan kaniiallergia. Jos näin on, ei-kaniperäisiä hoitovaihtoehtoja on harkittava. Potilaita on valvottava ja seurattava tarkasti mahdollisten yliherkkyysoireiden varalta lääkeaineen antamisen aikana ja välittömästi sen jälkeen. Kun kyse on anafylaktisista reaktioista tai sokkitilasta, potilaalle tulee antaa ensiapua.

RUCONEST®-hoito on aloitettava periytyvän angioedeeman diagnosointiin ja hoitoon perehtyneen lääkärin ohjauksessa ja valvonnassa, ja ainoastaan terveydenhuoltoalan ammattilainen voi antaa RUCONEST®-valmistetta.

RUCONEST®-valmisteen käyttöön liittyvät mahdolliset immunologiset reaktiot käsitellään kolmessa luvussa:

1. Tyypin I yliherkkyys (välittömät tai anafylaktiset reaktiot)
2. Neutraloivat vasta-aineet (jotka vähentävät tehoa)
3. Tyypin III yliherkkyys (immuunikompleksivälitteinen yliherkkyys).

Kussakin näistä luvuista käsitellään seuraavia:

- mainittujen reaktioiden **mekanismit**
- riskiin liittyvä **tieto** ja löydökset
- **testit**, joilla kyseiset reaktiot voidaan estää, tai käytettävissä olevat testit, joilla voidaan tutkia tapahtumia, joiden voidaan epäillä olevan taustaltaan immunologisia
- **hoidon** implikaatiot.

1. Tyypin I yliherkkyys (välittömät tai anafylaktiset reaktiot)

Mekanismi:

Tyypin I yliherkkyys saattaa esiintyä nokkosihottumana, sidekalvontulehduksena, nuhana, hengenahdistuksena ja/tai sokkina, ja se välittyy IgE-vasta-aineiden välityksellä. Tyypin I yliherkkyys voi olla vaikea erottaa synnynnäisestä angioedeemataudista (HAE). IgE-vasta-aineet syntyvät aikaisemmin tapahtuneesta altistumisesta samoille tai samankaltaisille antigeneille kuin mitkä käynnistävät reaktion. Esimerkki:

- Kaneille allergisilla potilailla voi olla ennestään IgE-vasta-aineita, jotka voivat reagoida RUCONEST®-valmisteen sisältämiin kanin proteiinin epäpuhtauksien jäämiin.
- Vaikka lehmänmaidon ja kaninmaidon ristireagointia pidetään epätodennäköisenä, sen mahdollisuutta ei voida sulkea pois potilailla, joilla on todettu kliininen lehmänmaitoallergia, ja potilaiden mahdollisia yliherkkyysoireita on seurattava RUCONEST®-valmisteen annostelun jälkeen.

Tiedot:

Kliinisessä RUCONEST®-tutkimusohjelmassa yhdelle terveelle vapaaehtoiselle kehittyi RUCONEST®-valmisteen ensimmäisen antokerran jälkeen tyypin I yliherkkyysoireita. Kyseisellä henkilöllä oli aikaisemmin toteamaton allergia kaneille. RUCONEST®-valmistetta koskeissa kliinisissä tutkimuksissa on annettu yli 1500 RUCONEST®-annosta 268 tutkittavalle ilman, että vakavia yliherkkyysoireita / anafylaktisia reaktioita olisi esiintynyt.

Sairaushistoria:

Allergisten reaktioiden mahdollisuuden vuoksi RUCONEST® on vasta-aiheinen potilailla, joilla tiedetään olevan tai epäillään kaniiallergiaa, ja näin ollen:

Ennen RUCONEST®-hoidon aloittamista kaikkien potilaiden aiempi ja nykyinen sairaushistoria on arvioitava huolellisesti tunnetun tai epäillyn kaniiallergian varalta.

Hoito:

RUCONEST®-valmisteella hoidettavien potilaiden kliinisiä yliherkkyyden merkkejä ja oireita on seurattava valmisteen antamisen aikana ja sen jälkeen.

Ensiapulääkitys on oltava välittömästi käytettävissä anafylaktisen reaktion tai sokin varalta.

On tärkeää tiedottaa potilaita yliherkkyysoireiden varhaisoireista, joita ovat esimerkiksi nokkosihottuma, laajalle leviävä urtikaria, puristava tunne rintakehällä, vinkuva hengitys, alhainen verenpaine ja anafylaksia, sekä ohjeistettava heidät ilmoittamaan välittömästi lääkärilleen, jos näitä oireita ilmenee.

Potilaita on myös neuvottava määrääjain (esim. vuosittain) välittömästi raportoimaan mahdollisista kaniiallergiareaktioista .

On myös tärkeää kertoa potilaalle perinnölliseen angioedeemaan liittyvän kohtausten ja yliherkkyysoireiden erosta.

Mikäli on syytä epäillä tyypin I yliherkkyyttä RUCONEST®-valmisteelle, tai jos allergiaoireita kehittyi, potilaan on lopetettava RUCONEST®-hoito. Muita, ei-kaniperäisiä, hoitovaihtoehtoja on harkittava.

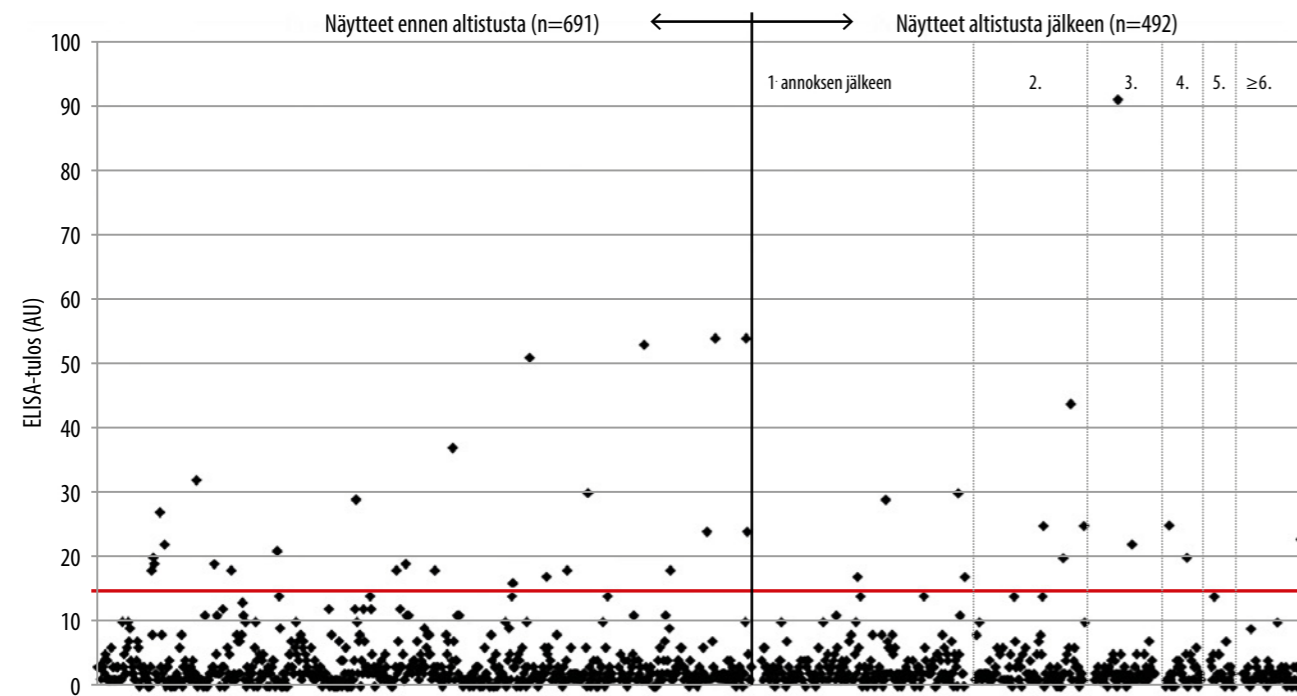
2. Neutraloivat vasta-aineet (jotka vähentävät hoidon tehoa)

Mekanismi:

Neutraloivien vasta-aineita muodostuminen C1-INH:ta vastaan voi vähentää toiminnallisen C1-INH:n määrää ja johtaa kliinisen vasteen heikkenemiseen (ks. alla immunologisen testauksen mahdolliset suoritusperusteet). Jos vasta-aineet sitoutuvat endogeeniseen C1-INH:een, kliininen tila olisi verrattavissa harvinaiseen hankinnaiseen angioedeemaan (AAE), joka johtuu tavallisesti lymfooman tuottamien tai autoimmuunisairauteen liittyvien neutraloivien vasta-aineiden kehittämisestä endogeeniselle C1-INH:lle.

Tiedot:

Kliinisen tutkimusohjelman aikana tutkimukseen osallistuvilta potilailta kerättiin plasmanäytteet ennen altistusta ja sen jälkeen. C1-INH:n vasta-aineiden esiintyvyys plasmanäytteissä tutkittiin 6:lla eri entsyymivälitteisellä immunosorbenttimäärityksellä (ELISA), jotka tunnistavat pdC1-INH:n ja rhC1-INH:n IgM-, IgG- ja IgA-vasta-aineet (IgG-tulokset kuvassa alla).



Kuvassa IgG-spesifisen anti-rhC1-INH:n vasta-ainemittaukset HAE-potilailla ennen ensimmäistä rhC1-INH-hoitoa ja rhC1-INH-hoidon jälkeen. Vaakasuora punainen viiva on ELISA-määrityksen raja-arvo. Viimeiseen sarakkeeseen on koottu kaikkien 6–26 annosta saaneiden koehenkilöiden altistumisen jälkeen otettujen näytteiden tiedot.

Raja-arvon ylittäneistä plasmanäytteistä testattiin C1-INH:n neutraloivat vasta-aineet. Tulokset voidaan tiivistää seuraavasti:

- Pysyviä vasta-ainevasteita pdC1-INH:lle tai rhC1-INH:lle ei havaittu.
- Neutraloivia vasta-aineita C1-INH:lle ei löytynyt.

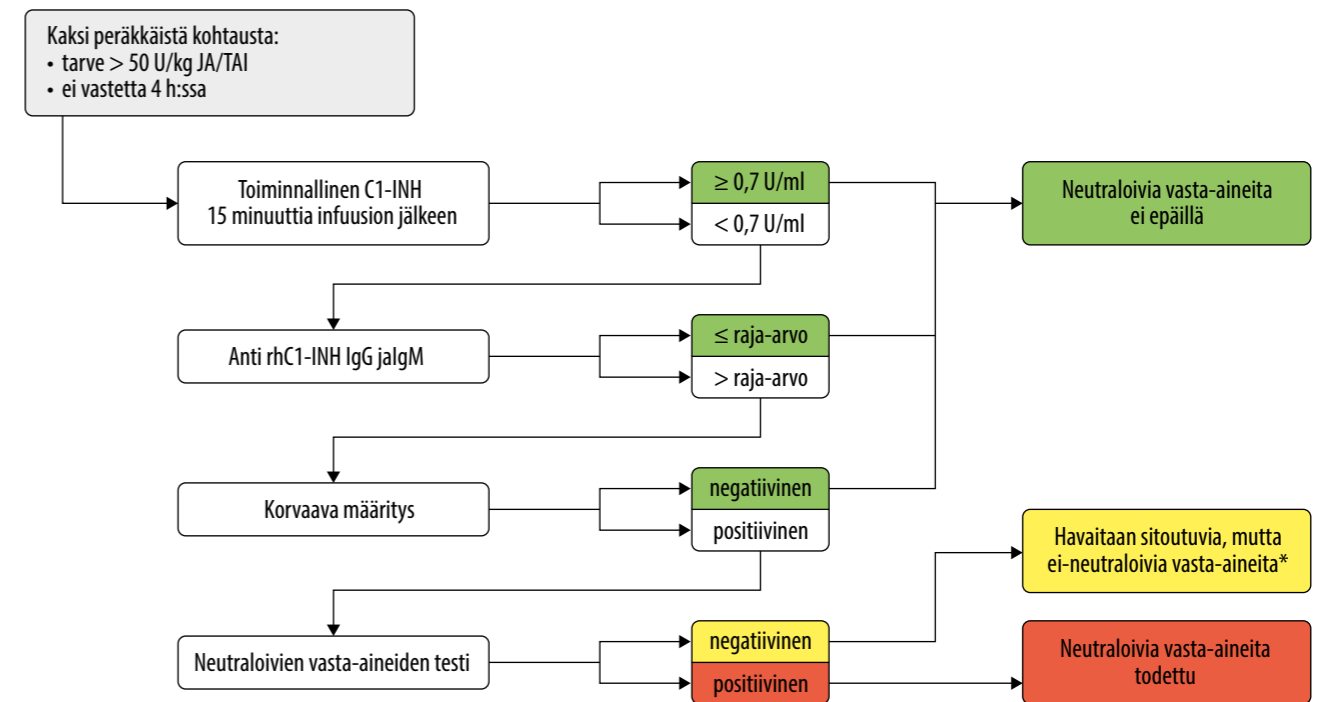
Testit:

Neutraloiviin vasta-aineisiin liittyvä kliininen epäily voi lähteä liikkeelle kliinisen vasteen heikkenemisestä:

- kenen tahansa HAE-potilaan kahden perättäisen akuutin angioedeemahoitoon johon aikaisemmin on saatu vaste 50 U/kg:n RUCONEST®-hoidolla, edellyttäen nyt kaksi RUCONEST®-annosta.
- JA / TAI
- kahdella perättäisellä akuutin angioedeemahoitoon hoitokerralla yhdellä HAE-potilaalla, jolla aikaisemmin on saatu vaste 50 U/kg:n RUCONEST®-hoidolla, ei saada RUCONEST®-hoitoon vastetta 4 tunnin kuluessa asianmukaisen 50 U/kg -annoksen antamisesta huolimatta.

Ensimmäisenä diagnostisena vaiheena on suositeltavaa mitata toiminnallinen C1-INH-aktiiviteetti 15 minuutin kuluttua RUCONEST®-valmisteen 50 U/kg -annoksen infuusiosta. Pitoisuudet > 0,7 U/ml sulkevat pois kliinisesti merkittävän neutraloivien vasta-aineiden mahdollisuuden.

Pharming Technologies B.V.:llä on immunologisten laboratoriotestien testiohjelma, jolla epäiltyjen neutraloivien vasta-aineiden syntyä voidaan seurata. Testiohjelmaa on syytä harkita HAE-potilaille, jotka täyttävät edellä esitetyn ehdon (a) tai (b), ja joilla ei saavuteta toiminnallista C1-INH > 0,7 U/ml tasoa 15 minuutin kuluessa siitä, kun RUCONEST®-valmistetta on infusoitu 50 U/kg -annos (ks. edellä):



* Nämä vasta-aineet voivat heikentää kliinistä tehoa lisäämällä rhC1-INH:n poistumaa.

Testaussarjan voi tilata sähköpostitse osoitteesta medinfo.fi@pharming.com.

Plasmanäytteiden ottamis- ja lähetystavan lisätiedot, katso LIITE A.

Näytteet testataan seuraavalla algoritmilla:

- ELISA-testeissä havaitaan rhC1-INH:n IgG- ja IgM-vasta-aineet. Nämä testit perustuvat kyseisten vasta-aineiden sitoutumiseen immobilisoituun rhC1-INH:een.
- Jos jommankumman rhC1-INH-vasta-ainekokeen tulos ylittää edellä ilmoitetut raja-arvot, suoritetaan korvaava testi, jolla spesifiset ja ei-spesifiset vasteet erotetaan.
- Jos spesifejä vasta-aineita todetaan, kyseisten vasta-aineiden kyky neutraloida toiminnallista pdC1-INH:ta testataan neutraloivien vasta-aineiden määrityksellä.

Seuraavassa taulukossa on esitetty epäiltyjen neutraloivien vasta-aineiden kattavan testausmenetelmän yhteenveto:

Hoito:

Potilaiden, joilla neutraloivia vasta-aineita todetaan, kliininen kuva ja hoitovaihtoehdot ovat samat kuin potilailla, joilla on hankinnainen angioedeema (AAE). Akuutit AAE-kohtaukset edellyttävät yleensä suurempia C1-INH-annoksia kuin HAE-kohtaukset. C1-INH:n antaminen on toiminut sopivana hoitona hengenvaarallisen AAE-kohtauksen yhteydessä. Tukihoidon, kuten hengenvaarallisten kohtausten tapauksessa intubaation, lisäksi voidaan harkita myös ikatibanttihoitoa.

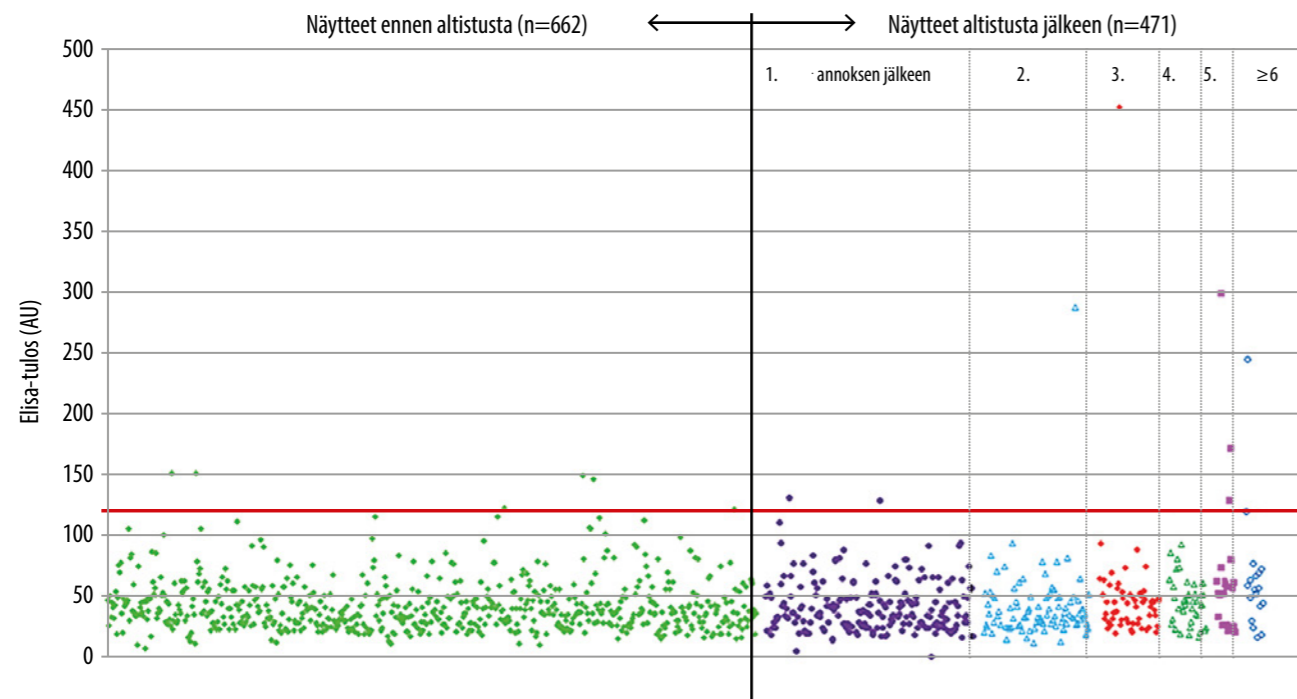
3. Tyypin III yliherkkyys (immuunikompleksivälitteinen yliherkkyys)

Mekanismi:

C1-INH-vasta-aineiden tai isäntäelimestä peräisin olevien epäpuhtauksien (HRI) aiheuttamien vasta-aineiden muodostuminen voi aiheuttaa tyypin III yliherkkyttä. Immuunikompleksien välittämä reaktio voi yleistyä tai se voi liittyä yksittäisiin elimiin ("verensiirtoreaktion" tai "seerumitaudin" oireet).

Tiedot:

Kliinisen tutkimusohjelman aikana tutkimukseen osallistuvilta potilailta kerättiin plasmanäytteet ennen altistusta ja sen jälkeen. Edellä kuvattujen C1-INH-vasta-aineiden seulonnan lisäksi entsyymivälitteisen immunosorbenttimäärityksen (ELISA) avulla tutkittiin HRI-epäpuhtauksien aiheuttamat IgM-, IgG- ja IgA-vasta-aineet (tulokset on esitetty oheisessa kuvassa).



Kuvassa näkyy oireisten HAE-potilaiden HRI-vasta-ainearviointi toisen rhC1-INH-hoidon jälkeen. Punainen viiva on ELISA-määrityksen raja-arvo. Viimeiseen sarakkeeseen on koottu kaikkien 6–26 annosta saaneiden koehenkilöiden altistumisen jälkeen otettujen näytteiden tiedot.

ELISA-testauksessa positiiviseksi osoittautuneet plasmanäytteet varmistettiin suorittamalla korvaava määritys. Tulokset voidaan tiivistää seuraavasti:

- Pysyviä vasta-ainevasteita C1-INH:lle ei havaittu.
- Raja-arvon ylittäviä HRI-vasta-ainemääriä havaittiin joillakin potilailla, mutta nämä eivät liittyneet immunologisen reaktion kliinisiin oireisiin.

Testit:

Pharming Technologies B.V.:llä on immunologisten laboratorikokeiden testiohjelma, jolla epäiltyä yliherkkyysreaktioita voidaan seurata. Testausohjelmaa on syytä harkita HAE-potilaille, jotka täyttävät alla esitetyt ehdot (c) ja/tai (d)

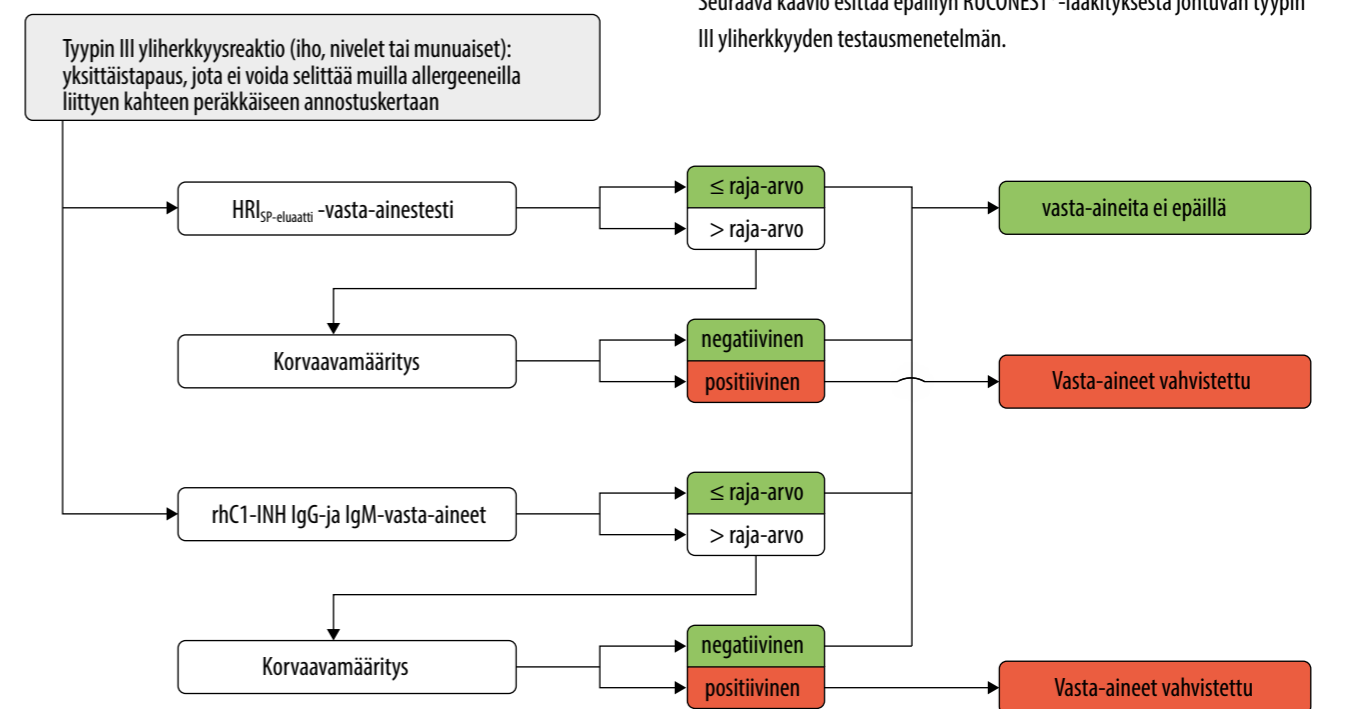
- (c) Tyypin III yliherkkyysreaktio (iho-, nivel- tai munuaisoireet), joka ilmenee RUCONEST®-annostusta seuraavina päivinä tai viikkoina ja jota ei muiden syiden selvittämisen jälkeen voida täysin selittää muille antigeneille altistumisella ja reaktiona näille.
- (d) Kaksi kertaa peräkkäin ilmenevä tyypin III yliherkkyysreaktio RUCONEST®-lääkitystä seuraavien päivien tai viikkojen aikana.

Testaussarjan voi tilata sähköpostitse osoitteesta medinfo.fi@pharming.com.

Plasmanäytteiden ottamis- ja lähetystapojen lisätiedot, katso LIITE A.

Näytteet testataan seuraavalla algoritmilla:

- ELISA-testeissä havaitaan rhC1-INH:n IgG- ja IgM-vasta-aineet. Nämä testit perustuvat kyseisten vasta-aineiden sitoutumiseen immobilisoituun rhC1-INH:een.
- Jos jommankumman anti-rhC1-INH-vasta-ainekokeen tulos ylittää edellä ilmoitetut raja-arvot, suoritetaan korvaava testi, jolla spesifiset ja ei-spesifiset vasteet erotetaan.
- Toinen ELISA-määritys tunnistaa HRI-epäpuhtauksista johtuvan kokonais-Ig:n. Tämä antiHRI_{SP-eluatti}-ELISA-määritys mittaa vasta-aineiden sitoutumista antigeneihin, jotka on saatu valmistusprosessin ensimmäisessä puhdistusvaiheessa (SP-eluatti). Tämä määritys on siis erittäin spesifinen ja herkkä RUCONEST®-valmisteen HRI-epäpuhtauksille.
- Jos edellä ilmoitetut raja-arvot havaitaan anti-HRI_{SP-eluatti}-ELISA-testissä, näytteelle tehdään korvaava testi, jolla spesifiset ja ei-spesifiset vasteet erotetaan.



Seuraava kaavio esittää epäillyn RUCONEST®-lääkityksestä johtuvan tyypin III yliherkkyden testausmenetelmän.

Hoito:

Positiiviset tulokset vasta-ainetutkimuksista estävät RUCONEST®-jatkohoidon. Akuuttiin oireenmukaiseen tyypin III yliherkkyden hoitoon kuuluvat myös anti-inflammatoriset lääkkeet.

Hyväksytty Fimeassa 13.11.2020

