

**RUCONEST®: IMUNOLOŠKE PROCJENE,****NEPROMOTIVNI EDUKACIJSKI MATERIJALI ZA LIJEČNIKE PROPISIVAČE**

[Napomena: Ove se informacije dostavljaju liječnicima propisivačima.](#)

**Sažetak**

Ruconest® (konestat alfa), rekombinantni humani inhibitor C1 esteraze (rhC1INH), dobiva se iz mlijeka transgeničnih kunića koji ekspimiraju gen koji kodira C1INH. Kako, kao i kod svih drugih proteinskih lijekova koji se primjenjuju intravenski, nije moguće isključiti reakcije preosjetljivosti, potrebno je poduzeti nekoliko mjera opreza prije početka liječenja lijekom Ruconest®, ili ako se primijete alergijske reakcije ili nedostatak kliničkog odgovora na Ruconest® nakon liječenja.

Mjere opreza su sljedeće:

- i) Prije početka liječenja lijekom Ruconest® povijest bolesti svakog bolesnika mora sadržavati procjenu je li bolesnik razvio znakove i simptome moguće alergije na kunića. Postoji mogućnost da se bolesnik ne sjeća alergije koja se dogodila u prošlosti ili da nije svjestan alergije na krzno kunića. Liječnik je dužan postaviti odgovarajuća test pitanja kako bi otkrio postoji li u bolesnika moguća alergija na krzno kunića. Pitanja koja treba postaviti uključuju:
  - a. Jeste li prethodno bili u kontaktu s kunićima?
  - b. Nakon kontakta s kunićima jeste li primijetili svrbež, osip, kihanje, curenje i svrbeža nosa, crvene i otečene oči, kašalj, kratak dah ili pištanje ili ste se osjećali loše?

Ako je osoba na drugo pitanje odgovorila potvrdno, treba razmotriti zamjensko liječenje, bez lijekova porijeklom od kunića.

- ii) Važno je da liječnik bolesnika dobro informira o simptomima preosjetljivosti ili alergije te da bolesniku objasni da je važno odmah obavijestiti liječnika u slučaju pojave tih simptoma.
- iii) Upute o hitnoj prijavi bilo koje alergijske reakcije na kuniće treba periodički ponavljati.
- iv) Bolesnicima kojima se propiše Ruconest® potrebno je dati Uputu o lijeku.

U slučaju teške preosjetljivosti /imunološke nuspojave po primitku lijeka Ruconest®, liječnicima se savjetuje prijaviti nuspojave putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava i lokalnom predstavniku nositelja odobrenja na kontakte navedene u nastavku:

Nacionalni sustav za prijavu nuspojava	Lokalni predstavnik za Ruconest
<p>Sve sumnje na nuspojave potrebno je prijaviti Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) putem:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• on-line obrasca za prijavu sumnji na nuspojave dostupne na internetskim stranicama <a href="http://www.halmed.hr">www.halmed.hr</a>. Ovu aplikaciju mogu koristiti zdravstveni radnici, kako bi proces prijavljivanja sumnji na nuspojave bio što jednostavniji. Napominjemo da se prijave poslane ovim putem jednako boduju od strane komore kao i prijave poslane poštom, telefaksom ili elektroničkom poštom. Skrećemo pažnju da nam Vaše kontakt podatke prilikom slanja prijava putem ove aplikacije ostavite u polju „Dodatni komentari“.</li> </ul> <p>ili</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pisano putem obrasca dostupnog na internetskim stranicama <a href="http://www.halmed.hr">www.halmed.hr</a>. Prijave je moguće poslati poštom (Ksaverska cesta 4, 10 000 Zagreb), telefaksom (01/4884-110) ili elektronskom poštom u Word formatu (<a href="mailto:nuspojave@halmed.hr">nuspojave@halmed.hr</a>)</li> </ul>	<p>Swedish Orphan Biovitrum s.r.o., Glavna Podružnica Zagreb Ulica Matka Baštijana 54 10000 Zagreb</p>

## Uvod

Djelatna tvar lijeka Ruconest® je rekombinantni humani inhibitor C1 esteraze (rhC1INH) (konestat alfa). Slijed aminokiselina rekombinantnog oblika identičan je endogenom C1INH. Ruconest® se dobiva iz mlijeka transgeničnih kunića koji eksprimiraju gen koji kodira C1INH. Iako je postupak pročišćavanja namijenjen uklanjanju nečistoća porijeklom od domaćina (Host Related Impurities, HRI) koje potječu iz mlijeka kunića u najvećoj mogućoj mjeri, Ruconest® sadrži tragove proteina kunića.

Rekombinantni proteinski lijekovi poput lijeka Ruconest® mogu potaknuti stvaranje antitijela na rekombinantni protein i njegov endogeni ekvivalent te na nečistoće porijeklom od domaćina (HRI).

Kao i kod svih drugih proteinskih lijekova koji se primjenjuju intravenski, nije moguće isključiti reakcije preosjetljivosti. Prije početka liječenja lijekom Ruconest® bolesnika treba pitati o poznatoj ili suspektnoj alergiji na kuniće. U slučaju potvrdnog odgovora treba razmotriti zamjensko liječenje. Tijekom razdoblja primjene i neposredno nakon primjene bolesnike je potrebno pomno nadzirati i pratiti pojavu bilo kojeg simptoma preosjetljivosti. U slučaju anafilaktičkih reakcija ili šoka, potrebno je poduzeti hitne mjere liječenja.

Liječenje lijekom Ruconest® potrebno je započeti pod vodstvom i nadzorom liječnika s iskustvom u dijagnostici i liječenju nasljednog angioedema, a treba ga primjenjivati profesionalni medicinski djelatnik.

Moguće imunološke reakcije povezane s lijekom Ruconest® obrađuju se u tri poglavlja:

1. Preosjetljivost tipa I (neposredne ili anafilaktičke reakcije),
2. Neutralizirajuća antitijela (što rezultira smanjenom djelotvornošću),
3. Preosjetljivost tipa III (preosjetljivost posredovana imunim kompleksom).

U svakom se poglavlju govori o:

- Mehanizmima uključenima u te reakcije,
- Činjenicama i nalazima koji ukazuju na rizik,
- Testovima koji se mogu koristiti za sprječavanje takvih reakcija ili testovima koji postoje za ispitivanje događaja za koje se smatra da su imunološki uzrokovani,
- Implikacijama za liječenje.

## 1 PREOSJETLJIVOST TIPA I (neposredne ili anafilaktičke reakcije)

**Mehanizam:** Preosjetljivost tipa I može se manifestirati kao urtikarija, konjunktivitis, rinitis, dispneja i/ili šok i posredovana je IgE antitijelima. Preosjetljivost tipa I može biti teško razlikovati od angioedema uslijed nasljednog angioedema. Stvaranje IgE antitijela potaknuto je prethodnim izlaganjem istim ili antigenima sličnim onima koji su uzrokovali reakciju. Primjer:

- Bolesnici alergični na kuniće mogu imati postojeća IgE antitijela koja reagiraju na nečistoće proteina kunića prisutne u tragovima u lijeku Ruconest<sup>®</sup>.

**Činjenice:** U programu kliničkog ispitivanja lijeka Ruconest<sup>®</sup> više od 500 doza primijenjeno je u 180 ispitanika. U jednog zdravog dobrovoljca razvila se reakcija preosjetljivosti tipa I nakon prve izloženosti lijeku Ruconest<sup>®</sup>. Ispitanik je imao dotad nepoznatu postojeću alergiju na kuniće. U međuvremenu je primijenjeno više od 1000 doza u kliničkim ispitivanjima s lijekom Ruconest bez daljnjih izvješća o teškoj preosjetljivosti/anafilaktičkim reakcijama.

**Povijest bolesti:** Zbog rizika od moguće alergijske reakcije Ruconest<sup>®</sup> je kontraindiciran u bolesnika **s poznatom ili suspektom alergijom na kuniće** i stoga:

Prije početka liječenja lijekom Ruconest treba pažljivo provjeriti anamnezu i trenutnu povijest bolesti u svih bolesnika na poznatu ili suspektnu alergiju na kuniće.

**Liječenje:** U bolesnika liječenih lijekom Ruconest<sup>®</sup> potrebno je tijekom razdoblja primjene i neposredno nakon primjene pratiti kliničke znakove i simptome preosjetljivosti.

Hitne mjere liječenja trebaju biti odmah dostupne u slučaju nastanka anafilaktičkih reakcija ili šoka.

Važno je bolesnike informirati o ranim znakovima reakcija preosjetljivosti, uključujući koprivnjaču, generaliziranu urtikariju, stezanje u prsima, piskanje, hipotenziju i anafilaksiju, te im objasniti da odmah obavijeste liječnika ako se ti simptomi pojave.

Bolesnike treba redovito podsjećati na prijavu bilo koje alergijske reakcije na kuniće (npr. na godišnjoj razini).

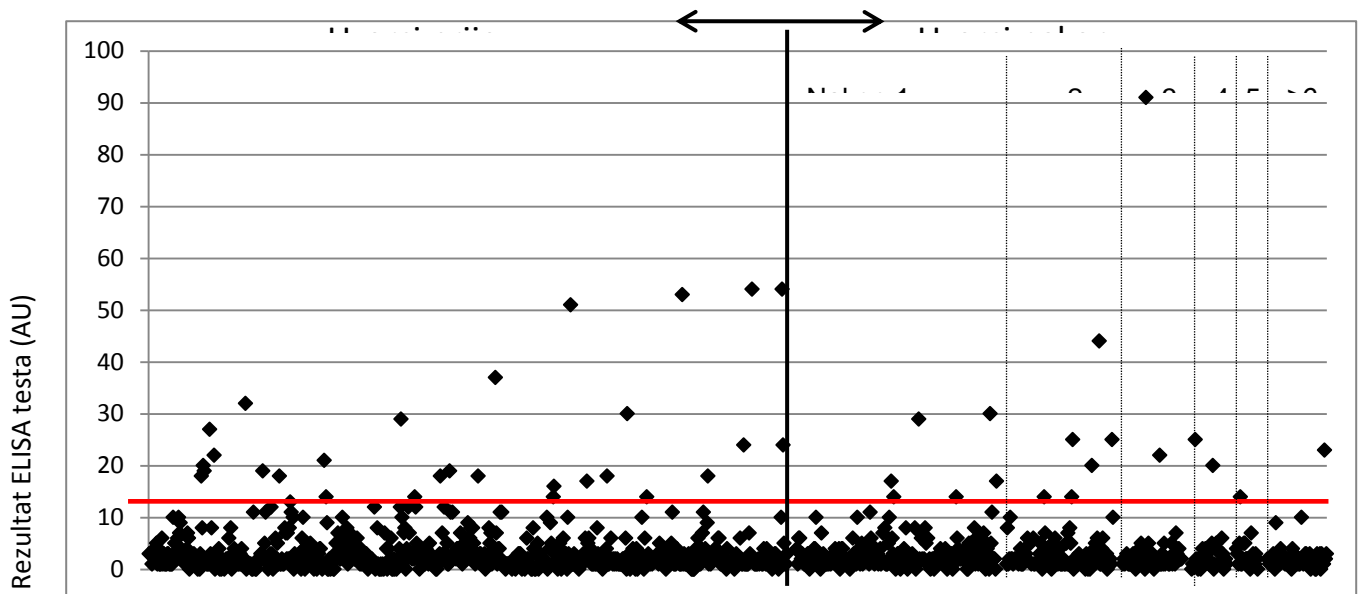
Također je važno bolesnicima objasniti razliku između napada nasljednog angioedema i reakcije preosjetljivosti.

Ako se sumnja na preosjetljivost tipa I na Ruconest<sup>®</sup> ili ako se razviju simptomi alergije, bolesnik treba prekinuti liječenje lijekom Ruconest<sup>®</sup>. Treba uzeti u obzir mogućnost liječenja drugim lijekovima koji nisu porijeklom od kunića.

## 2 NEUTRALIZIRAJUĆA ANTITIJELA (što rezultira smanjenom djelotvornošću)

**Mehanizam:** Stvaranje neutralizirajućih antitijela za C1INH može smanjiti razine funkcionalnog C1INH-a te uzrokovati lošiji klinički odgovor (vidjeti kriterije za imunološko testiranje u nastavku). Kad bi se antitijela vezala za endogeni C1INH, kliničko stanje bilo bi usporedivo sa stečenim angioedemom (AAE), rijetkim stanjem koje tipično uzrokuje prisutnost neutralizirajućih antitijela na endogeni C1INH koje proizvodi limfom ili koji su povezani s autoimunom bolesti.

**Činjenice:** Tijekom programa kliničkog ispitivanja prikupljeni su uzorci plazme prije i poslije izloženosti. Uzorci plazme probirani su pomoću 6 različitih ELISA testova (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assays) na prisutnost antitijela na C1INH, koji otkrivaju IgM, IgG i IgA antitijela na pdC1INH i na rhC1INH (rezultati za IgG prikazani su u slici u nastavku).



Slika prikazuje mjerenja IgG antitijela specifičnih na rhC1INH u bolesnika s nasljednim angioedemom prije prvog liječenja rhC1INH-om i nakon liječenja rhC1INH-om. Vodoravna crvena crta označava graničnu vrijednost ELISA testa. Posljednji stupac sastavljen je od svih uzoraka nakon izlaganja u ispitanika koji su primili od 6 do 26 primjena.

Uzorci plazme s vrijednostima iznad graničnih vrijednosti testirani su na neutralizirajuća antitijela za C1INH. Rezultati su ukratko opisani na sljedeći način:

- Nisu primijećeni perzistirajući odgovori antitijela na pdC1INH ili rhC1INH
- Nisu pronađena neutralizirajuća antitijela na C1INH.

**Testovi:** Slabiji klinički odgovor može biti razlog za sumnju na prisutnost neutralizirajućih antitijela:

- (a) U dva uzastopna akutna napada angioedema u bolesnika s nasljednim angioedemom koji su prethodno imali odgovor na liječenje lijekom Ruconest<sup>®</sup> u dozi od 50 U/kg, potreba za dvije doze lijeka Ruconest<sup>®</sup> za liječenje napada.

I/ILI

- (b) U dva uzastopna akutna napada angioedema u bolesnika s nasljednim angioedemom koji su prethodno imali odgovor na liječenje lijekom Ruconest<sup>®</sup> u dozi od 50 U/kg, izostanak odgovora na liječenje lijekom Ruconest<sup>®</sup> unutar 4 sata usprkos odgovarajućoj dozi od 50 U/kg.

Kao prvi dijagnostički korak preporučuje se mjerenje aktivnosti funkcionalnog C1INH 15 minuta nakon infuzije lijeka Ruconest<sup>®</sup> u dozi od 50 U/kg. Koncentracije > 0,7 U/ml isključuju prisutnost klinički značajnih neutralizirajućih antitijela.

Pharming Technologies B.V. omogućava pristup programu laboratorijskog testiranja imunogeničnosti radi praćenja sumnje na pojavu neutralizirajućih antitijela. Program testiranja valja uzeti u obzir u bolesnika s nasljednim angioedemom koji zadovoljavaju kriterije (a) ili (b) opisane iznad i koji 15 minuta nakon infuzije doze lijeka Ruconest<sup>®</sup> od 50 U/kg ne dosegnu funkcionalni C1INH > 0,7 U/ml (vidjeti iznad):

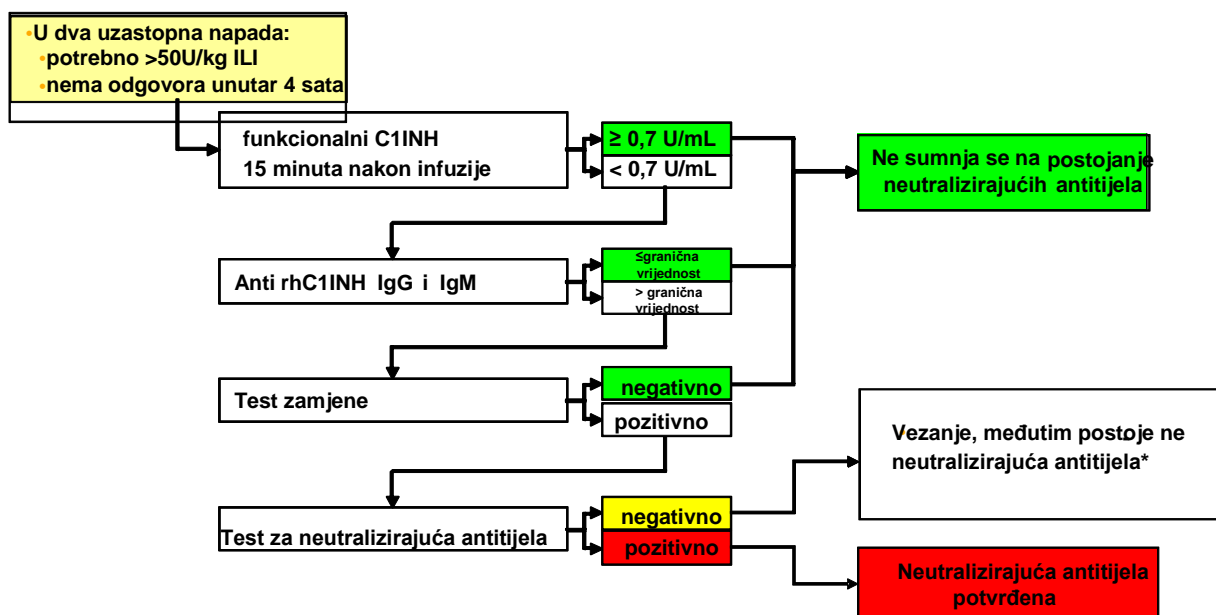
Komplet za testiranje može se zatražiti [e-mailom](mailto:medicalinfo@pharming.com) na adresu [medicalinfo@pharming.com](mailto:medicalinfo@pharming.com)

Prikupljanje uzorka plazme i postupak slanja detaljno su opisani u [Dodatak A](#) (Dodatak A).

Uzorci će se testirati prema sljedećem algoritmu:

- ELISA testovi otkrivaju IgG i IgM antitijela na rhC1INH. Ovi testovi temelje se na vezivanju tih antitijela na imobilizirani rhC1INH.
- Ako jedan od testova na antitijela protiv rhC1INH rezultira vrijednošću iznad granične, potrebno je izvršiti potvrdni test zamjene kako bi se razlikovale specifične i nespecifične reakcije.
- U slučaju potvrde postojanja specifičnih antitijela, sposobnost tih antitijela da neutraliziraju funkcionalni pdC1INH testira se pomoću testa za neutralizirajuća antitijela.

Potpuna strategija testiranja na postojanje neutralizirajućih antitijela ukratko je opisana u rasporedu u nastavku.



\* Ova antitijela mogu povisiti klirens rhC1INH

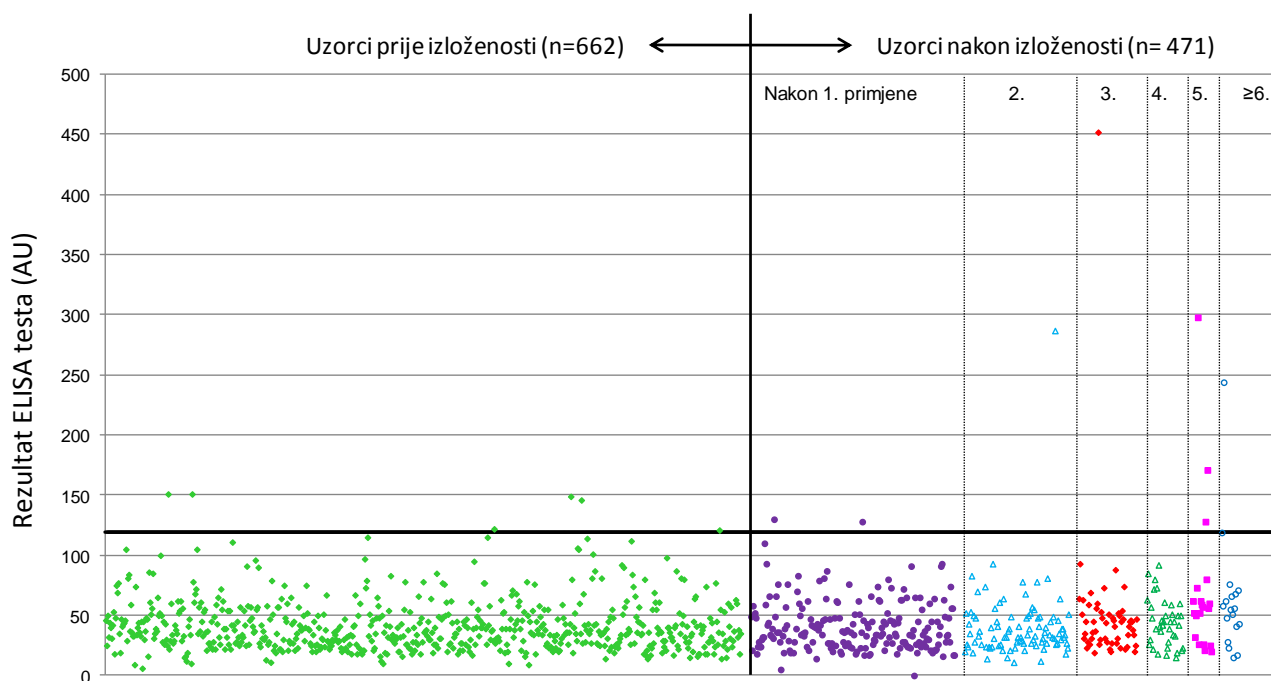
**Liječenje:** Klinička slika i mogućnosti liječenja u bolesnika s neutralizirajućim antitijelima slični su onima u bolesnika koji boluju od stečenog angioedema (Acquired Angioedema, AAE). Akutni napadi stečenog angioedema općenito zahtijevaju više doze C1INH nego napadi nasljednog angioedema (Hereditary Angioedema, HAE). Primjena C1INH poželjni je način liječenja u slučajevima napada stečenog angioedema opasnog po život. Osim suportivne terapije poput intubacije u slučaju napada opasnih po život, u obzir se može uzeti i liječenje ikatibantom.



### 3 PREOSJETLJIVOST TIPA III (preosjetljivost posredovana imunim kompleksom)

**Mehanizam:** Stvaranje antitijela na C1INH ili na nečistoće porijeklom od domaćina (Host Related Impurities, HRI) može dovesti do preosjetljivosti tipa III. Reakcija posredovana imunim kompleksima može biti generalizirana ili uključivati pojedine organe (simptomi "transfuzijske reakcije" ili "serumske bolesti").

**Činjenice:** Tijekom programa kliničkog ispitivanja prikupljeni su uzorci plazme prije i poslije izloženosti. Uz iznad opisani probir na antitijela protiv C1INH, dodatno je upotrijebljen i enzimski imunosorbentni test (ELISA) kako bi se utvrdila prisutnost IgM, IgG i IgA antitijela na nečistoće porijeklom od domaćina (rezultati prikazani na slici u nastavku).



Slika prikazuje procjenu antitijela protiv HRI ubolesnika sa simptomatskim HAE nakon ponovljenog liječenja s rhC1INH. Crvena linija predstavlja graničnu vrijednost za ELISA test. Posljednji stupac sastavljen je od svih uzoraka nakon izlaganja u ispitanika koji su primili od 6 do 26 primjena.

Uzorci plazme koji su probirom pomoću ELISA testa bili pozitivni, testirani su potvrdnim testom zamjene. Rezultati su ukratko opisani na sljedeći način:

- Nisu primijećeni perzistirajući odgovori antitijela na C1INH.
- U nekih su bolesnika nađene razine antitijela protiv HRI iznad granične vrijednosti, no nisu povezane s kliničkim simptomima imunološke reakcije.

**Testovi:** Pharming Technologies B.V. omogućava pristup programu laboratorijskog testiranja imunogeničnosti radi praćenja sumnje na pojavu reakcija preosjetljivosti. Program testiranja valja uzeti u obzir u bolesnika s nasljednim angioedemom koji zadovoljavaju kriterije (c) i/ili (d) navedene u nastavku

- (c) Reakcija preosjetljivosti tipa III (simptomi na koži, zglobovima ili bubrezima) u danima ili tjednima nakon primjene lijeka Ruconest® koja se nakon ispitivanja drugih uzroka ne može u potpunosti objasniti izloženošću ili reakcijom na druge antigene.
- (d) Reakcija preosjetljivosti tipa III na dvije uzastopne prilike u danima ili tjednima nakon primjene lijeka Ruconest®

Komplet za testiranje može se zatražiti e-mailom na adresu [medicalinfo@pharming.com](mailto:medicalinfo@pharming.com)

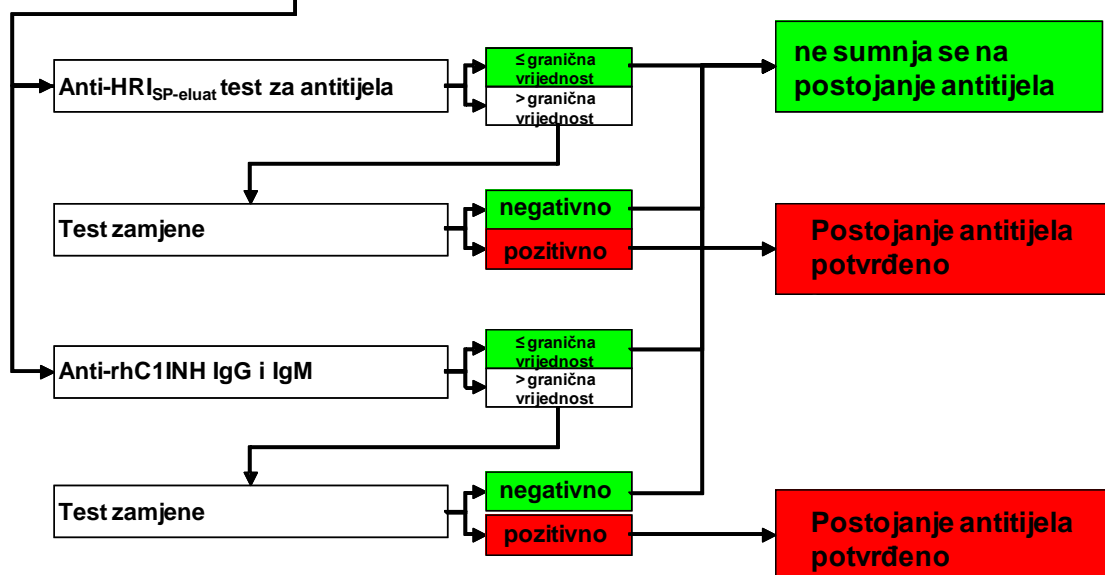
Prikupljanje uzorka plazme i postupak slanja detaljno su opisani u [Dodatak A](#) (Dodatak A).

Uzorci će se testirati prema sljedećem algoritmu:

- ELISA testovi otkrivaju IgG i IgM antitijela na rhC1INH. Ovi testovi temelje se na vezivanju tih antitijela na imobilizirani rhC1INH.
- Ako jedan od testova na antitijela protiv rhC1INH rezultira vrijednošću iznad granične, potrebno je izvršiti potvrdni test zamjene kako bi se razlikovale specifične i nespecifične reakcije.
- Dodatni ELISA test otkriva prisutnost ukupnih Ig na nečistoće porijeklom od domaćina (Host Related Impurities, HRI). Ovaj anti-HRI<sub>SP-eluat</sub> ELISA mjeri vezivanje antitijela na antigene dobivene u prvom koraku pročišćavanja tijekom procesa proizvodnje (SP-eluat). Test je stoga vrlo specifičan i osjetljiv na nečistoće porijeklom od domaćina u lijeku Ruconest®.
- Ako test na anti-HRI<sub>SP-eluat</sub> rezultira vrijednošću iznad granične, potrebno je izvršiti potvrdni test zamjene kako bi se razlikovale specifične i nespecifične reakcije.

Potpuna strategija ispitivanja kod sumnje u postojanje preosjetljivosti tipa III na lijek Ruconest® ukratko je opisana u rasporedu u nastavku.

**Reakcija preosjetljivosti tipa III (koža, zglobovi ili bubrezi): pojedinačni slučaj koji se ne može objasniti drugim alergenima povezano s dvije uzastopne primjene**



**Liječenje:** U slučaju pozitivnih rezultata testiranja na antitijela, liječenje lijekom Ruconest® mora se prekinuti. Liječenje akutnih simptoma preosjetljivosti tipa III uključuje protuupalna sredstva.

Ove dokumente također možete pronaći na internetskim stranicama Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) pod poveznicom Farmakovigilancija/Mjere minimizacije rizika.

#### **4 DODATAK A**

##### **DODATAK A**

##### **PRIMJER PRIKUPLJANJA UZORKA PLAZME I POSTUPKA SLANJA.**

Za bolesnike za koje se sumnja da su razvili neutralizirajuća antitijela ili preosjetljivost tipa III na Ruconest<sup>®</sup> i zadovoljavaju kriterije navedene u edukacijskim materijalima, na zahtjev će se poslati komplet za imunološku procjenu za Ruconest<sup>®</sup> sa sljedećim sadržajem:

- 8 naljepnica
- 2 epruvete s citratom
- 4 kribočice
- Upute za prikupljanje uzoraka plazme (u nastavku)
- Faks s obavijesti o prikupljanju uzorka

---

##### **UPUTE ZA PRIKUPLJANJE UZORKA PLAZME:**

Prije prikupljanja uzorka krvi ispunite podatke o bolesniku i datum, kao što je navedeno na naljepnici.

- Uzmite uzorak od 4,5 ml krvi u epruvetu s citratom pomoću uobičajenih tehnika venepunkcije.
- Zalijepite identifikacijsku naljepnicu bolesnika na epruvetu s citratom vodoravno, a ne po duljini.
- Centrifugirajte uzorak kako biste odvojili plazmu od crvenih krvnih stanica na 1000 x g (približno 2000 okretaja u minuti) tijekom 10 – 15 minuta na sobnoj temperaturi.
- Vodoravno zalijepite identifikacijsku naljepnicu bolesnika na kribočice.
- Odvojite plazmu (supernatant) i prenesite 2 x 0,75 ml plazme u označene kribočice.
- Uzorke plazme (2 kribočice x 0,75 ml) zamrznite i pohranite u uspravnom položaju na temperaturi od -70°C ili nižoj što je prije moguće.
- Preostalu plazmu valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

##### **SLANJE UZORAKA PLAZME:**

Nakon što pošaljete faks s obavijesti o prikupljanju uzorka; kontaktirat će Vas kurir kako biste dogovorili primopredaju uzoraka.