

Risicominimalisatie- materiaal voor voorschrijvers over de risico's van eculizumab (BEKEMV)

INHOUDSOPGAVE	PAGINA
BELANGRIJKE INFORMATIE	3
WAT IS ECULIZUMAB	4
INDICATIES VAN ECULIZUMAB	4
BELANGRIJKE VEILIGHEIDSINFORMATIE	4
TEKENEN EN SYMPTOMEN VAN ERNSTIGE INFECTIES	6
ANDERE ERNSTIGE BIJWERKINGEN	8
WAARSCHUWING AANWEZIGHEID SORBITOL	8
DE BEHANDELING STOPZETTEN	9
MELD BIJWERKINGEN BIJ HET NEDERLANDS BIJWERKINGENCENTRUM LAREB	11

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.
- Eculizumab met de merknaam BEKEMV bevat sorbitol: gecontra-indiceerd bij patiënten met erfelijke fructose-intolerantie (HFI) ongeacht leeftijd, en bij baby's en bij kinderen jonger dan 2 jaar, die mogelijk nog niet gediagnosticeerd zijn met HFI.
- Klachten en verschijnselen van ernstige intravasculaire hemolyse na stopzetting van toediening van eculizumab: patiënten moeten achteraf nauwgezet opgevolgd worden.

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.



Belangrijke informatie

Vaccinatie/antibiotica profylaxe certificaat

Om het risico op verkeerd gebruik van eculizumab te minimaliseren, vereisen het besluit van de Europese Commissie en de door de CHMP overeengekomen follow-up maatregelen dat het geneesmiddel alleen kan worden gedistribueerd door de registratiehouder nadat schriftelijk is bevestigd dat de patiënt daadwerkelijk een meningokokkenvaccinatie en/of profylaxe met antibiotica heeft gekregen.

De registratiehouder zal geen bestelling kunnen verwerken voor patiënten waarvoor er geen vaccinatie-/antibiotica profylaxe certificaat werd ontvangen.

Wij verzoeken u vervolgens om bij elke toekomstige bestelling van eculizumab de patiëntcode van de patiënt te vermelden voor wie het geneesmiddel bedoeld is. Dit is nodig om de overeenstemming te controleren met het vaccinatie-/antibiotica profylaxe certificaat.

Daarom ontvangt u samen met deze gids een vaccinatie-/antibiotica profylaxe certificaat dat voor elke nieuwe patient moet worden ingevuld en naar de registratiehouder moet worden teruggestuurd (naar emailadres: customerservice-nl@amgen.com), samen met een eerste bestelling van eculizumab voor deze nieuwe patiënt.

WAT IS ECULIZUMAB

Eculizumab is het eerste in een nieuwe klasse geneesmiddelen, de gehumaniseerde monoklonale antilichamen gericht tegen C5

- Eculizumab bindt met hoge affiniteit aan C5
- Eculizumab blokkeert de activatie van de terminale complementcomponenten C5a en C5b-9
- Eculizumab laat het proximale complement verdedigingssysteem intact

Voor meer informatie betreffende het geneesmiddel, zie de Samenvatting van de Productkenmerken.

INDICATIES VAN ECULIZUMAB

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.

BELANGRIJKE VEILIGHEIDSINFORMATIE

Eculizumab met de merknaam BEKEMV is gecontra-indiceerd bij patiënten met erfelijke fructose-intolerantie (HFI) ongeacht leeftijd, en bij baby's en bij kinderen jonger dan 2 jaar, die mogelijk nog niet gediagnosticeerd zijn met HFI.

Zie waarschuwing aanwezigheid sorbitol op pagina 8.

Risico op ernstige infectie en sepsis

Ten gevolge van het werkingsmechanisme verhoogt het gebruik van eculizumab het risico voor de patiënt op ernstige infectie en sepsis, in het bijzonder op meningokokkeninfecties (*Neisseria meningitidis*). Gevallen van ernstige of fatale meningokokkeninfecties werden gerapporteerd bij patiënten behandeld met eculizumab.

De volgende maatregelen moeten worden genomen om het risico op infectie en het risico op slechte resultaten na een infectie tot een minimum te beperken:

Voorzie uw patiënten van een vaccinatie en profylactische antibiotica zoals hieronder vermeld:

- Vaccineer uw patiënten ten minste 2 weken vóór de eerste toediening van eculizumab tegen meningokokken tenzij het risico van een uitstel van behandeling met eculizumab zwaarder weegt dan het risico van een meningokokkeninfectie.
- Vaccins tegen serogroepen A, C, Y, W 135 en B indien beschikbaar, worden aanbevolen voor de preventie van de vaak pathogene meningokokkenserogroepen.
- Vaccineer volgens de huidige medische richtlijnen voor vaccinatie.
- Vaccinatie is mogelijk niet voldoende om meningokokkeninfectie te voorkomen. De officiële richtlijnen over het gepast gebruik van antibacteriële stoffen moeten in overweging genomen worden
- Controleer uw patiënten op vroegtijdige tekenen van meningokokkeninfecties, beoordeel onmiddellijk indien een infectie wordt vermoed, en behandel zo nodig met antibiotica.
- Jonge kinderen bij wie geen vaccin aanbevolen wordt of beschikbaar is, evenals patiënten bij wie het vaccin gecontra-indiceerd is, alsook patiënten die minder dan 2 weken na toediening van een meningokokkenvaccin beginnen met de behandeling met eculizumab, dient u te behandelen met profylactische antibiotica gedurende de hele behandelingsperiode. Indien vaccinatie mogelijk is, moet de behandeling met profylactische antibiotica tot 2 weken na de vaccinatie worden voortgezet.

Haemophilus influenzae en pneumo-kokkeninfecties in kinderen: Vaccinatie

- **Patiënten die eculizumab krijgen tegen PNH:** Vaccineer patiënten jonger dan 18 jaar tegen *Haemophilus influenzae* en pneumokokkeninfecties tenminste 2 weken vóór het instellen van een behandeling met eculizumab, en leef de nationale aanbevelingen voor vaccinatie per leeftijdsgroep strikt na.

Gevolgen van vaccinaties op onderliggende aandoeningen

Vaccinatie of hervaccinatie kan het complement verder activeren. Daarom kunnen patiënten met complement-gemedieerde ziektes, inclusief PNH, versterkte tekenen en symptomen van hun onderliggende ziekte ondervinden, zoals hemolyse. Daarom moeten patiënten zorgvuldig worden gecontroleerd op ziektesymptomen na aanbevolen vaccinatie.

TEKENEN EN SYMPTOMEN VAN ERNSTIGE INFECTIE

Meningokokkeninfectie

- **Sepsis** treedt vaak op bij meningokokkeninfecties bij patiënten behandeld met eculizumab.
- **Controleer** uw patiënten op vroegtijdige tekenen van meningokokkeninfecties.
- **Beoordeel** onmiddellijk indien een infectie wordt vermoed, en behandel zo nodig met antibiotica.
- **Geef een Patiënt/ouders informatiebrochure aan patiënten en/of ouders/wettelijke voogden van kinderen die met eculizumab behandeld worden en leg de brochure uit** zodat ze de mogelijke, ernstige infecties en de relevante tekenen en symptomen beter kunnen begrijpen, zoals:

- Hoofdpijn met misselijkheid of braken
- Hoofdpijn met een stijve nek of rug
- Koorts
- Huiduitslag
- Verwardheid
- Hevige spierpijn in combinatie met griepachtige symptomen
- Gevoeligheid voor licht

Aanvullende tekenen en symptomen bij kinderen:



- Snel ademhalen
- Koude handen en voeten
- Niet willen eten en braken
- Ongebruikelijk huilen en zeuren
- Stijve nek
- Slaperig zijn en moeilijk wakker worden
- Prikkelbaar
- Trillen en pijn in het been

- Geef een Veiligheidsinformatiekaart voor de patiënt aan patiënten en/of ouders/wettelijke voogden van kinderen die met eculizumab worden behandeld en leg uit dat ze deze altijd bij zich moeten hebben tot 3 maanden na de laatste dosis en dat ze deze moeten tonen aan medisch personeel.
- Artsen moeten de voordelen en de risico's van een eculizumab behandeling met hun patiënten bespreken.
- **Leg patiënten uit dat ze, als ze vermoeden dat ze een infectie hebben, dringend een arts moeten raadplegen.**



Leg ouders/wettelijke voogden uit dat ze er moeten aan denken dat de typische symptomen van hoofdpijn, koorts en een stijve nek wellicht moeilijk waar te nemen zijn in jonge kinderen. Leg ze dus uit dat ze moeten letten op andere symptomen, zoals inactiviteit, prikkelbaarheid, braken en niet willen eten.

Andere systemische infecties

Neisseria species infecties

Ten gevolge van het werkingsmechanisme dient eculizumab met voorzichtigheid te worden toegediend aan patiënten met actieve systemische infecties (in het bijzonder ten gevolge van *Neisseria* en geëncapsuleerde bacteriën).

Ernstige infecties met *Neisseria*-species (andere dan *Neisseria meningitidis*), waaronder gedissemineerde gonorrhoe, zijn gemeld.

Patiënten moeten informatie uit de bijsluiter ontvangen om hen meer bewust te maken van potentieel ernstige infecties en de bijhorende tekenen en symptomen. Artsen dienen patiënten te adviseren over de preventie van gonorrhoe.

Aspergillus infectie

Bij met eculizumab behandelde patiënten werden gevallen van *Aspergillus*-infectie, waarvan sommige fataal, gerapporteerd.

Onderliggende risicofactoren moeten goed afgewogen worden, zoals het langdurig gebruik van steroïden, immunosuppressieve behandelingen, ernstige pancytopenie, de blootstelling aan constructie- of afbraaksites, en een reeds bestaande longfunctiestoornis of infectie met *Aspergillus*. Indien een van de voorgaande risicofactoren geïdentificeerd wordt voor de opstart van de behandeling met eculizumab, is het aan te bevelen de nodige maatregelen te treffen om het risico op *Aspergillus*-infectie te beperken.

Voor volledige informatie over het veiligheidsprofiel van eculizumab, zie de bijgevoegde SmPC.

ANDERE ERNSTIGE BIJWERKINGEN

Infusiereacties waaronder anafylaxie

Zoals met alle therapeutische eiwitten kan toediening van eculizumab leiden tot infusiereacties of immunogeniciteit waardoor allergische of overgevoeligheidsreacties zouden kunnen worden veroorzaakt (inclusief anafylaxie).

Patiënten moeten gedurende één uur na de infusie worden gecontroleerd. Als zich tijdens de toediening van eculizumab een ongewenst voorval voordoet, kan de infusie worden vertraagd of stopgezet, al naargelang het oordeel van de arts. Als de infusie wordt vertraagd, mag de totale infusietijd niet langer dan twee uur bedragen voor volwassenen en adolescenten (van 12 jaar tot jonger dan 18 jaar), en vier uur voor kinderen jonger dan 12 jaar.

In klinische onderzoeken waren er geen PNH-patiënten die een infusiereactie kregen waardoor de behandeling met eculizumab moest worden gestopt.

Immunogeniciteit

Bij met eculizumab behandelde patiënten zijn binnen alle klinische onderzoeken sporadisch antilichaamreacties aangetoond. Er is geen verband waargenomen tussen antilichaamontwikkeling en klinische respons of ongewenste voorvallen.

WAARSCHUWING AANWEZIGHEID SORBITOL

Elke ml van dit geneesmiddel bevat 50 mg sorbitol (E420). Patiënten met erfelijke fructose-intolerantie mogen dit geneesmiddel niet toegediend krijgen. Bij HFI patiënten ouder dan 2 jaar ontwikkelt zich een spontane afkeer van fructosehoudende voedingsmiddelen, die gepaard kan gaan met het optreden van symptomen (braken, gastro-intestinale aandoeningen, apathie, lengte- en gewichtsachterstand). Er moet bij iedere patiënt een uitgebreide anamnese met betrekking tot symptomen van erfelijke fructoseintolerantie worden afgenomen voordat eculizumab met de merknaam BEKEMV wordt toegediend.

Na intraveneuze toediening van een geneesmiddel dat sorbitol bevat, zoals eculizumab met de merknaam BEKEMV, kunnen patiënten met HFI zich presenteren met hypoglycemie, metabolische acidose, toevallen, coma en kunnen ze levensbedreigend zijn.

In het geval van onbedoelde toediening en verdenking van fructose-intolerantie moet de infusie onmiddellijk worden stopgezet, moet normale glycemie worden hersteld en moet de orgaanfunctie worden gestabiliseerd door middel van intensieve zorg. Chronische blootstelling aan sorbitol kan bij patiënten met HFI een groeiachterstand, nier- en leverfalen veroorzaken.

Bij zuigelingen en kinderen (jonger dan 2 jaar) is erfelijke fructose-intolerantie mogelijk nog niet gediagnosticeerd. Intraveneus toegediende geneesmiddelen die sorbitol/fructose bevatten, kunnen levensbedreigend zijn en zijn bij deze patiëntengroep gecontra-indiceerd.

DE BEHANDELING STOPZETTEN

Ernstige intravasculaire hemolyse

Aangezien PNH een chronische ziekte is, is eculizumab bedoeld als een voortdurende behandeling. Patiënten die met eculizumab beginnen, zouden eculizumab moeten blijven krijgen, ook als zij zich beter voelen.

Patiënten die de behandeling met eculizumab evenwel stopzetten, dienen gedurende ten minste 8 weken te worden opgevolgd op tekenen en symptomen van ernstige intravasculaire hemolyse en andere reacties.

Er is sprake van ernstige hemolyse als serum LDH hoger is dan de LDH vóór de behandeling en patiënten voldoen aan een van de volgende criteria: PNH kloongrootte afname van > 25% in maximaal 1 week; Hb < 5 g/dl of Hb afname van > 4 g/dl in maximaal 1 week; angina; veranderingen in de geestesgesteldheid; 50% toename van de serumcreatiniespiegel; trombose.

Als ernstige hemolyse optreedt, overweeg dan de volgende procedures/behandeling: bloedtransfusie (packed RBC's) of een exsanguinatietransfusie als de PNH RBC's gemeten aan de hand van flow cytometrie meer dan 50% uitmaken van de totale RBC's; anticoagulatie; corticosteroiden of herstellen van een behandeling met eculizumab.

Meld bijwerkingen bij het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld.

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 wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb; website www.lareb.nl.

U kunt extra materiaal opvragen via

U kunt extra materiaal opvragen bij de afdeling medische informatie van Amgen, te bereiken via telefoonnummer 076 573 2500, of via medinfonl@amgen.com.

Het materiaal is online beschikbaar op <https://www.amgen.nl/products/risicominimalisatiematerialen/bekemv> via het scannen van



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

