

Veiledning til leger vedrørende forskriving av Soliris® (eculizumab)

HVA ER SOLIRIS?¹

Eculizumab, virkestoffet i Soliris, er en hemmer av det terminale komplementet som spesifikt bindes til komplementprotein C5 med høy affinitet. Dette hemmer spalting til C5a og C5b og hindrer på den måten aktivering av det terminale komplementkomplekset C5b-9. Eculizumab opprettholder de tidlige komponentene i komplementaktiveringen som er nødvendige for opsonisering av mikroorganismer, intiering av immunrespons (både humoral og cellulær) og fjerning av immunkomplekser.

INDIKASJONER FOR SOLIRIS¹

Soliris er indisert til voksne og barn til behandling av:

- Paroksysmal nattlig hemoglobinuri (PNH). Holdepunkter for klinisk effekt er demonstrert hos pasienter med hemolyse og klinisk(e) symptom(er) som indikerer høy sykdomsaktivitet, uavhengig av tidligere historie med transfusjoner.
- Atypisk hemolytisk-uremisk syndrom (atypisk HUS).

Soliris er indisert til voksne til behandling av:

- Refraktær generalisert myasthenia gravis (gMG) hos pasienter som er positive for antistoffer mot acetylkolinereseptor (AChR).
- Nevromyelitt optisk spektrumforstyrrelse (NMOSD) hos pasienter som er positive for antistoffer mot akvaporin-4 (AQP4) med et sykdomsforløp med tilbakefall.

VIKTIG SIKKERHETSINFORMASJON¹

På grunn av virkningsmekanismen øker bruken av Soliris risikoen for alvorlig infeksjon og sepsis, særlig meningokokkinfeksjon (*Neisseria meningitidis*) for pasienten.

Følgende tiltak må treffes for å minimere risikoen for infeksjon og ugunstig resultat etter infeksjon:

- **Gi pasienten vaksine og profylaktisk antibiotikabehandling** som forklart på side 3:

- **Vaksiner** pasienten mot *Neisseria meningitidis* minst 2 uker før første infusjon med Soliris med mindre risikoen ved å utsette behandlingen med Soliris oppveier faren for å utvikle meningokokkinfeksjon.
- Når øyeblikkelig behandling er nødvendig, må pasienten vaksineres OG **behandles** med egnet profylaktisk antibiotika i 2 uker etter vaksinasjonsdato.
- Vaksiner mot serogruppe A, C, Y, W135 og B, hvis tilgjengelig, anbefales for å forebygge de vanligvis patogene serogruppene av meningokokker.
- Vaksinerings kan føre til ytterligere komplementaktivering, og som resultat kan pasienter med komplementmedierte sykdommer, inkludert PNH, aHUS, refraktær gMG og NMOSD, oppleve en økning i tegn og symptomer knyttet til de underliggende sykdommene sine, som for eksempel hemolyse (PNH), TMA (aHUS), MG-forverring (refraktær gMG) eller tilbakefall (NMOSD). Pasientene bør derfor overvåkes nøye for symptomer på sykdom etter anbefalt vaksinerings.
- Vaksiner i henhold til gjeldende nasjonale retningslinjer for vaksinasjon.²
- Det er ikke sikkert at vaksinerings er tilstrekkelig for å forhindre meningokokkinfeksjon. Det skal tas hensyn til offisielle retningslinjer for riktig bruk av antibakterielle midler. Det er rapportert om tilfeller av alvorlige eller fatale meningokokkinfeksjoner hos pasienter behandlet med Soliris. Sepsis er ofte et tegn på meningokokkinfeksjon hos pasienter behandlet med Soliris.
- Alle pasienter skal overvåkes for tidlige tegn på meningokokkinfeksjon, evalueres umiddelbart ved mistanke om infeksjon og behandles med egnede antibiotika ved behov.

Pasientene skal få informasjon om tegn og symptomer på meningokokkinfeksjon og må søke medisinsk hjelp umiddelbart ved behov. Legene må snakke med pasientene om fordelene og risikoene som er tilknyttet behandling med Soliris og forsikre seg om at de får både pasientinformasjonsbrosjyre og pasientkort

- Små barn som det ikke finnes anbefalt eller tilgjengelig vaksine for, pasienter som vaksinen er kontraindisert for og pasienter som behandles med Soliris mindre enn 2 uker etter at de har fått vaksine, skal behandles med forebyggende antibiotika gjennom hele behandlingsperioden eller frem til 2 uker etter at vaksinasjonen er gitt.
- **Vaksiner** pasienter under 18 år mot *Haemophilus influenza* og pneumokokkinfeksjon i henhold til nasjonale retningslinjer for vaksinasjon minst 2 uker før Soliris-behandlingen igangsettes, og overhold de nasjonale vaksineanbefalingene for hver aldersgruppe.

- **Overvåk** pasientene for tidlige tegn på meningokokkinfeksjon, evaluer umiddelbart ved mistanke om infeksjon og behandle om nødvendig med egnede antibiotika

- **Gi en Pasientinformasjonsbrosjyre** (til pasienter og til foreldre av barn og ungdom med PNH eller aHUS) eller en **Informasjonsbrosjyre for foreldre** (til foreldre av små barn med PNH eller aHUS). **Forklar lidelsen** for pasienter og/eller foreldre/verger til barn som behandles med **Soliris**, slik at de blir bedre informert om potensielle alvorlige infeksjoner og relevante tegn og symptomer, som omfatter:

- hodepine med kvalme eller oppkast
- hodepine med stiv nakke eller rygg
- feber
- utslett
- forvirring
- kraftige muskelsmerter sammen med influensalignende symptomer
- lysfølsomhet

- **Gi et pasientkort** til pasienter og/eller foreldre/verger av barn som behandles med **Soliris**, og forklar at de alltid må ha det med seg og vise det frem hvis de skal behandles av helsepersonell.
- **Informér pasienten om å oppsøke lege umiddelbart ved mistanke om infeksjon og vise pasientkortet.**



Lær foreldre/verger av nyfødte og spedbarn at de typiske symptomene hodepine, feber og stiv nakke kan være vanskelige å påvise, og lær dem å være oppmerksomme på andre symptomer hos spedbarn, inkludert manglende aktivitet, irritabilitet, oppkast og dårlig appetitt.

Andre systemiske infeksjoner

På grunn av virkningsmekanismen skal behandling med Soliris administreres med forsiktighet til pasienter med aktive systemiske infeksjoner (særlig hvis de skyldes *Neisseria* og innkapslede bakterier). Det er rapportert om alvorlige infeksjoner med *Neisseria*-arter (andre enn *Neisseria meningitidis*), inkludert disseminerte gonokokkinfeksjoner.

Pasientene skal få informasjon fra pakningsvedlegget for å øke kunnskapen om tegn og symptomer på potensielle alvorlige infeksjoner. Legene bør gi pasientene råd om forebygging av gonoré.

Infusjonsreaksjoner

Som for alle terapeutiske proteiner kan administrasjon av Soliris føre til infusjonsreaksjoner eller immunogenisitet som kan forårsake allergisk reaksjon eller overfølsomhetsreaksjon (inkludert anafylakse).

Pasientene bør overvåkes i én time etter infusjon. Hvis en bivirkning oppstår under administrasjon av Soliris, kan infusjonen gis saktere eller stanses etter legens forgodtbefinnende. Hvis infusjonen gis saktere, må ikke den totale infusjonstiden overskride to timer hos voksne og ungdom (mellom 12 og 18 år) og fire timer for barn under 12 år.

Ved kliniske studier opplevde ingen PNH-pasienter infusjonsreaksjon som krevet at behandlingen med Soliris ble stanset.

Immunogenisitet

I alle de kliniske studiene er det i sjeldne tilfeller påvist antistoffresponser hos pasienter behandlet med Soliris.

Det er ikke observert noen sammenheng mellom antistoffutvikling og klinisk respons eller bivirkninger.

Aspergillus-infeksjon

Det er rapportert om tilfeller av *Aspergillus*-infeksjon, noen av dem dødelige, hos pasienter behandlet med Soliris. Underliggende faktorer, som langvarig steroidbruk, behandling med immunsuppressiva, alvorlig pancytopeni, eksponering for byggeplasser eller rivningssteder og foreliggende lungelidelser eller *Aspergillus*-infeksjon bør vurderes. Hvis en av de ovennevnte risikofaktorene påvises før behandlingen med Soliris starter, anbefales det å treffe egnede tiltak for å redusere risikoen for *Aspergillus*-infeksjon.

IGANGSETTE BEHANDLING MED SOLIRIS¹

For vellykket igangsetting av behandlingen med Soliris bør du treffe noen tiltak.

- **Informér og lær opp** pasienten og/eller foreldre/verge av barn som behandles med Soliris, om risikoen for meningokokkinfeksjon og andre alvorlige infeksjoner:
 - *Forklar hvorfor pasientene må vaksineres før behandlingen starter og at revaksinasjon vil bli nødvendig*
 - *Lær dem opp til å gjenkjenne tegn og symptomer på alvorlig potensiell infeksjon (eller sepsis) og å rådføre seg med lege*
 - *Gi pasientene et pasientkort og forklar at de **alltid må** ha det med seg, og at de må vise det til helsepersonell.*
- **Pass på** at pasienten og/eller foreldre/verge av barn som behandles med Soliris, forstår informasjonen som blir gitt
- PNH-, aHUS- og refraktær gMG-pasienter: **Advar** dem om risikoen ved å avbryte behandlingen (se avsnittet om avsluttet behandling)
- **Planlegg og avtal med pasient og/eller foreldre/verge av barn som behandles med Soliris om en doseringsavtaleplan**
- PNH- og aHUS-pasienter: Informer dem om **PNH-registret/aHUS-registret** og hvordan de deltar
- Ved behov, **gi pasienten forebyggende behandling** med antibiotika som beskrevet ovenfor
- **Vaksiner** pasienten minst 2 uker før første infusjon med Soliris mot *Neisseria meningitidis* med mindre risikoen for å utsette behandlingen med Soliris oppveier risikoen for å utvikle meningokokkinfeksjon

Til hjelp ved behandlingsstart med Soliris finnes det et «startsett» som du kan gi hver pasient og/eller foreldre/verge av barn som behandles med Soliris, som gir viktig informasjon om denne behandlingen.

Dette **startsettet** består av:

- **Pasientinformasjonsbrosjyre:** gir pasienter og/eller foreldre/verger viktig sikkerhetsinformasjon om Soliris-behandling. En **informasjonsbrosjyre** for foreldre er tilgjengelig for foreldre eller omsorgspersoner av små barn.
- **Pasientkort:** informerer om tegn og symptomer på infeksjon og sepsis, og om at det er viktig å søke medisinsk hjelp umiddelbart dersom slike tegn eller symptomer skulle oppstå. Angir at pasienten får eculizumab og viser kontaktinformasjon til helsepersonell for ytterligere informasjon. Pasienten **må alltid** ha med seg dette kortet.

DOSERING OG ADMINISTRASJON¹

Doseringsplanen for de ulike indikasjonene finnes i den aktuelle preparatomtalen.

Soliris bør administreres av helsepersonell og under overvaking av lege med erfaring med behandling av pasienter med hematologiske, renale, nevromuskulære eller nevroinflammatoriske sykdommer.

STANSE BEHANDLINGEN¹

Soliris-behandling er ment å være en **pågående behandling**.³ Pasienter som innleder behandling med Soliris, skal fortsette å ta Soliris, selv om de føler seg bedre.

Seponering av behandling ved PNH

Pasienter som avslutter behandlingen med Soliris, bør imidlertid **overvåkes for tegn og symptomer på alvorlig intravaskulær hemolyse** og andre reaksjoner i minst 8 uker.

Alvorlig hemolyse foreligger når¹:

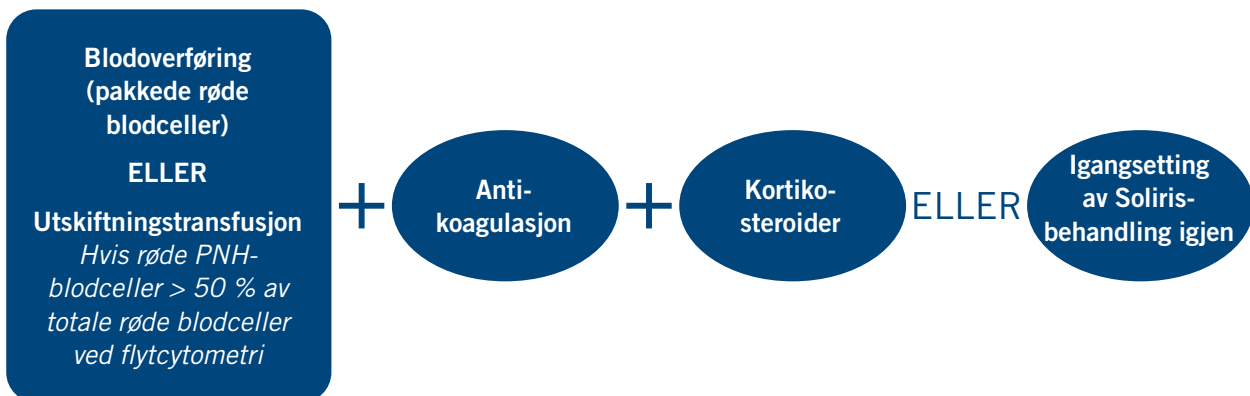
Serum-LDH > LDH før behandling

+

Noen av følgende kriterier:

- PNH-klonestørrelse ↓ på > 25 % på 1 uke eller mindre
- Hb < 5 g/dl
Hb ↓ på > 4 g/dl på 1 uke eller mindre
- Angina
- Endret psykisk status
- Serumkreatinin ↑ på 50 %
- Trombose

Dersom alvorlig hemolyse oppstår, bør følgende prosedyrer/behandling vurderes:



Seponering av behandling ved aHUS

Det er hos noen pasienter observert komplikasjoner forbundet med trombotisk mikroangiopati (TMA) så tidlig som etter 4 uker og opptil 127 uker etter seponering av behandling med Soliris. Seponering av behandling skal kun vurderes dersom det er medisinsk forsvarlig.

Ved seponering av Soliris hos aHUS-pasienter skal disse overvåkes nøye for tegn og symptomer på alvorlige komplikasjoner forbundet med TMA. Det er mulig at overvåking ikke er tilstrekkelig til å forutsi eller forhindre alvorlige komplikasjoner forbundet med TMA hos pasienter med aHUS etter seponering av Soliris.

Alvorlige TMA-komplikasjoner etter seponering kan identifiseres gjennom en kombinasjon av to eller flere av følgende parametre eller ved gjentatte målinger av følgende parametre:

- en reduksjon i antall trombocytter på ≥ 25 % sammenlignet med baseline før behandlingsstart eller maksimalt antall trombocytter målt under Soliris-behandlingen
- en økning i serumkreatininnivå på ≥ 25 % sammenlignet med baseline før behandlingsstart eller det laveste nivået målt under Soliris-behandlingen
- en økning i serum-LDH på ≥ 25 % sammenlignet med baseline før behandlingsstart eller det laveste nivået målt under Soliris-behandlingen

ELLER gjennom noe av følgende:

- endret bevissthetsnivå / psykisk status eller krampeanfall
- angina eller dyspné
- trombose

Ved alvorlige komplikasjoner forbundet med trombotisk mikroangiopati, bør følgende tiltak/behandlinger vurderes:

- gjenoppstart av behandling med Soliris
- støttende behandling med plasmaferese/plasmainfusjon (PE/PI)
- egnede organspesifikke, støttende tiltak inkludert renal støtte med dialyse, respirasjonsstøtte med mekanisk ventilering
- antikoagulantia

Seponering av behandling ved refraktær gMG

Bruk av Soliris til behandling av refraktær gMG har kun blitt undersøkt ved kronisk administrering. Pasienter som seponerer behandling med Soliris skal overvåkes for tegn og symptomer på sykdomsforverring.

MERKNADER



A series of 18 thin, light gray horizontal lines spaced evenly down the page, providing a template for writing notes.

MERKNADER



VIKTIG INFORMASJON

SERTIFIKAT FOR VAKSINASJON/antibiotikaprofylakse

I henhold til Det europeiske legemiddelkontoret (EMA) kan Soliris kun distribueres etter skriftlig bekreftelse på at pasienten har mottatt meningokokkvaksine og/eller antibiotikaprofylakse. Et sertifikat for vaksinasjon og/eller antibiotikaprofylakse (Certificate of vaccination) skal sendes til Alexion før det kan legges inn en ordre på Soliris for en ny pasient. Send en e-post til alexion.nordics@alexion.com hvis du trenger et sertifikat eller om du har spørsmål. Ingen ordrer vil bli behandlet før Alexion har forsikret seg om at pasienten har mottatt meningokokkvaksine eller har blitt behandlet med antibiotika. Hver ny pasient får en pasientkode som brukes for å verifisere påfølgende ordrer (sammen med pasientens fødselsdato).

**Helsepersonell bes melde mistenkte bivirkninger på elektronisk meldeskjema:
www.legemiddelverket.no/meldeskjema**

Mer informasjon om Soliris kan fås ved å sende e-post til:
alexion.nordics@alexion.com

Mer informasjon om PNH finnes på:
www.pnhsource.eu

Mer informasjon om Soliris eller svar på spørsmål om bivirkninger kan fås ved å ringe:
+46 (0) 8557 727 52 eller **+46 (0) 707 604 656**

Referanser:

1. Preparatomtale for Soliris® (eculizumab).
Oppdatert preparatomtale (SPC) kan søkes opp på www.felleskatalogen.no
2. Bilukha OO, Rosenstein N, for the National Center for Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention (CDC).
Prevention and control of meningococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep. 2005;54:1–21.
3. Rosse WF, Hillmen P, Schreiber AD. Immune-mediated hemolytic anemia. Hematology (Am Soc Hematol Educ Program).
Januar 2004:48–62.

Alexion Pharma Nordics AB
Kungsgatan 3
111 43 Stockholm
Sverige

Soliris® er et varemerke for
Alexion Pharmaceuticals, Inc.
Copyright © 2018, Alexion Pharmaceuticals, Inc.
Forbeholdt alle rettigheter.