

Vodič za lekare za primenu leka Ultomiris[®] (ravulizumab)

Paroksizmalna noćna hemoglobinurija (PNH)
Atipični hemolitičko-uremijski sindrom (aHUS)

Ovaj vodič predstavlja edukativni materijal izrađen u cilju dodatne minimizacije određenih važnih rizika povezanih sa primenom leka Ultomiris.

Informacije navedene u ovom edukativnom materijalu ne zamjenjuju one navedene u Sažetku karakteristika leka. Za potpunu informaciju pre primene leka molimo da pročitate Sažetak karakteristika leka koji vam je dostavljen kao deo edukativnog paketa.

▼ **Ovaj lek je pod dodatnim praćenjem.**
Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednosnih informacija.
Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek.

SAŽETAK VAŽNIH RIZIKA I PREPORUČENIH POSTUPAKA ZA NJIHOVU PREVENCIJU I/ILI MINIMIZACIJU:

Primena leka Ultomiris:

- povećava rizik od meningokokne infekcije (*Neisseria meningitidis*)
 - pacijente je potrebno nadzirati zbog moguće pojave simptoma meningitisa
 - pacijenti treba da budu vakcinisani protiv bakterije *Neisseria meningitidis* dve nedelje pre početka primene ravulizumaba i/ili da primaju antibiotsku profilaksu
- povećava rizik od drugih ozbiljnih infekcija
- može da dovede do maligniteta i hematoloških abnormalnosti kod bolesnika sa PNH-om
- u trudnoći nije opravdana osim ako je to neophodno. Žene u fertilnom periodu moraju da koriste efikasne metode kontracepcije tokom terapije i 8 meseci nakon prekida terapije. Dojenje treba prekinuti tokom terapije i do 8 meseci nakon toga.
- može da dovede do imunski posredovanih reakcija. Bolesnike treba nadzirati nakon infuzije zbog mogućih pojava znakova i simptoma reakcija.

Prekid terapije lekom Ultomiris:

- može da dovede do ozbiljne hemolize nakon prekida primene leka kod pacijenata sa PNH-om
- može da dovede do teških komplikacije TMA (trombotičke mikroangiopatije) kod pacijenata sa aHUS-om

Pacijentima/roditeljima pacijenta je potrebno uručiti odgovarajuće edukativne materijale i obezbediti da razumeju njihov sadržaj.

Uvod

Ovaj vodič je namenjen lekarima – propisivačima koji leče pacijente sa paroksizmalnom noćnom hemoglobinurijom (PNH-om) ili sa atipičnim hemolitičko-uremijskim sindromom (aHUS-om). U Vodiču su date važne informacije o bezbednosti leka, kako bi se smanjio rizik od ozbiljnih neželjenih dejstava leka Ultomiris.

Bezbednosni profil leka ULTOMIRIS

VAŽNE INFORMACIJE O BEZBEDNOSTI LEKA

Meningokokna infekcija

Upotreba leka ULTOMIRIS povećava rizik od meningokokne infekcije (*Neisseria meningitidis*) kod pacijenta, zbog mehanizma dejstva leka.

U nastavku su dati koraci koji se moraju preduzeti kako bi se smanjio rizik od meningokokne infekcije i rizik od loših ishoda nakon infekcije:

Obezbedite svojim pacijentima vakcinaciju protiv meningokoka i/ili profilaktičku terapiju antibioticima, kao što je opisano u nastavku:

- **Vakcinišite svoje pacijente meningokoknom vakcinom najmanje 2 nedelje** pre početka terapije lekom ULTOMIRIS, osim ako rizik od odlaganja primene leka ULTOMIRIS prevazilazi rizik od razvoja meningokokne infekcije.
- **Vakcine protiv serogrupa A, C, Y, W135 i B** se preporučuju, ukoliko su dostupne.
- **Vakcinacija ili revakcinacija** može dodatno aktivirati komplement, pa pacijenti sa bolestima posredovanim komplementom **mogu imati pojačane znakove i simptome postojeće bolesti**
- **Revakcinišite pacijenta** u skladu sa važećim nacionalnim smernicama za primenu vakcina.
- Pacijenti koji nisu vakcinisani pre početka terapije lekom ULTOMIRIS treba da prime **profilaktičku terapiju antibioticima** pre i **još najmanje 2 nedelje** nakon vakcinacije protiv meningokoka.
- **Pacijenti koji ne mogu da budu vakcinisani** moraju da **primaju profilaktičku terapiju antibioticima tokom celokupnog trajanja terapije i još 8 meseci nakon poslednje doze leka.**

Bezbednosni profil leka ULTOMIRIS

VAŽNE INFORMACIJE O BEZBEDNOSTI LEKA

- **Pratite** pojavu ranih znakova meningokoknih infekcija kod svojih pacijenata, odmah procenite da li postoji sumnja na infekciju, i lečite ih antibioticima ukoliko je potrebno.
- **Dajte Vodič za pacijente/roditelje** (pacijentima ili roditeljima/starateljima). **Objasnite sadržaj vodiča** roditeljima i/ili pacijentima koji su na terapiji lekom ULTOMIRIS sa ciljem podizanja njihove svesti kada su u pitanju potencijalne meningokokne infekcije i drugi relevantni znakovi i simptomi koji uključuju:

- | | |
|--|--|
| – glavobolju praćenu mučninom ili povraćanjem | – groznicu/povišenu telesnu temperaturu i osip |
| – glavobolju i groznicu/povišenu telesnu temperaturu | – konfuziju |
| – glavobolju praćenu ukočenim vratom ili ukočenim leđima | – bolove u mišićima sa simptomima nalik gripu |
| – groznicu/povišenu telesnu temperaturu | – osetljivost očiju na svetlost |

Druge ozbiljne sistemske infekcije: Ultomiris treba primenjivati uz oprez kod pacijenata sa aktivnim sistemskim infekcijama. Tokom terapije ovim lekom prijavljene su ozbiljne infekcije izazvane drugim vrstama roda *Neisseria* (osim *Neisseria meningitidis*), uključujući diseminovanu gonokoknu infekciju. **Lekari treba da savetuju pacijente u vezi sa prevencijom gonoreje.**

- **Recite pacijentima da treba da zatraže hitnu medicinsku pomoć ukoliko sumnjaju da imaju infekciju.**

Kontraindikacije:

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili bilo koji od ekscipijenasa
- Pacijenti sa nelečenom infekcijom *Neisseria meningitidis* na početku terapije
- Pacijenti koji prethodno nisu vakcinisani protiv *Neisseria meningitidis*, osim ako primaju profilaktičku terapiju odgovarajućim antibioticima sve do 2 nedelje nakon vakcinacije

Imunogenost: Lečenje bilo kojim terapijskim proteinom može da indukuje imunski odgovor (npr. pojavu antitela na lek) koji može dovesti do reakcije na infuziju ili alergijske reakcije (uključujući anafilaksu). Pacijente treba pratiti nakon infuzije za slučaj pojave znakova i simptoma reakcija.

Plodnost, trudnoća i laktacija: Nema kliničkih podataka o izloženosti leku ULTOMIRIS u toku trudnoće. ULTOMIRIS treba dati trudnici samo ukoliko je neophodno. Žene u reproduktivnom periodu moraju koristiti efikasne metode kontracepcije tokom terapije i još 8 meseci nakon završetka terapije.

Dojenje treba prekinuti tokom trajanja terapije i do 8 meseci nakon završetka terapije. Muškarci koji primaju lek ULTOMIRIS ne treba da začnu dete ili doniraju spermiju i do 8 meseci nakon završetka terapije.

- **Dajte Karticu za pacijenta** svim pacijentima na terapiji lekom ULTOMIRIS i objasnite im da uvek moraju da je nose sa sobom dok traje terapija lekom ULTOMIRIS i još 8 meseci nakon poslednje doze, kao i da treba da je pokažu svakom zdravstvenom radniku kog posete. Roditeljima pedijatrijskih pacijenata dajte pedijatrijsku verziju kartice za pacijente.

Hematološki poremećaji i maligne bolesti: Zbog prirodnog razvoja bolesti, kod pacijenata sa PNH-om postoji rizik od razvoja hematoloških poremećaja i malignih bolesti kao što su aplastična anemija i mijelodisplastični sindrom. Nije se ispitivala potencijalna uloga leka ULTOMIRIS u takvim poremećajima ili malignim bolestima. Podsećamo lekare da je potrebno pratiti pacijente sa PNH-om zbog mogućih hematoloških promena.

Važno je istaći da znakovi i simptomi meningitisa i/ili sepse mogu biti drugačiji kod odojčadi i dece. Molimo Vas da roditelje uputite na Vodič za roditelje.

Započinjanje terapije lekom ULTOMIRIS

POSTOJI NEKOLIKO KORAKA KOJE TREBA DA PREDUZMETE KAKO BISTE USPEŠNO ZAPOČELI TERAPIJU LEKOM ULTOMIRIS KOD VAŠEG PACIJENTA



Vakcinišite svog pacijenta protiv bakterije *Neisseria meningitidis* (*pogledajte odeljak sa važnim bezbednosnim informacijama*). Pacijenti mlađi od 18 godina moraju biti vakcinisani protiv *Haemophilus influenzae* i pneumokoknih infekcija, i potrebno je da se strogo držite preporuka nacionalnog kalendara vakcinacije za svaki uzrast.



Informišite i edukujte svog pacijenta koji je na terapiji lekom ULTOMIRIS o rizicima od meningokokne infekcije (*pogledajte odeljak sa važnim bezbednosnim informacijama*)

- Objasnite zbog čega pacijenti moraju biti vakcinisani pre započinjanja terapije i zbog čega će biti potrebno da se revakcinišu
- Objasnite zbog čega bi trebalo da primaju profilaktičku terapiju antibioticima ukoliko je terapija lekom ULTOMIRIS započeta manje od 2 nedelje pre vakcinacije ili nisu u mogućnosti da se vakcinišu
- Dajte pacijentima Karticu za pacijenta i objasnite im da je moraju uvek nositi sa sobom dok su na terapiji lekom ULTOMIRIS i još 8 meseci nakon poslednje doze, kao i da je moraju pokazivati zdravstvenim radnicima.
- Obučite ih da prepoznaju znakove i simptome meningokokne infekcije i da treba da potraže medicinsku pomoć



Dajte pacijentu Vodič za pacijenta. Uverite se da pacijent na terapiji lekom ULTOMIRIS razume informacije koje je dobio. Takođe dajte roditeljima/zakonskim starateljima male dece Vodič za roditelje.



Upozorite ih na rizik od prekida terapije (*pogledajte odeljak o prekidu terapije*)



Isplanirajte i dogovorite se sa pacijentom o rasporedu primene leka ULTOMIRIS

Za pomoć pri započinjanju terapije, dobićete “početni komplet” koji treba da date svakom pacijentu koji je na terapiji lekom ULTOMIRIS zbog važnih informacija o ovoj terapiji.

POČETNI KOMPLET SADRŽI:

- **Vodič za pacijente:** pruža važne informacije o bezbednosti leka ULTOMIRIS, mogućim neželjenim dejstvima i upozorenjima.
- **Vodič za roditelje:** pruža važne informacije o bezbednosti leka ULTOMIRIS za roditelje/staratelje male dece
- **Kartica za pacijenta:** u njoj se navodi da je osoba koja nosi karticu na terapiji lekom ULTOMIRIS; dodatno, na kartici je navedeno ime i broj telefona lekara. Vaš pacijent mora uvek da nosi ovu karticu sa sobom dok je na terapiji lekom ULTOMIRIS i još 8 meseci nakon poslednje doze.
- **Sažetak karakteristika leka Ultomiris (ravulizumab)**
- **Uputstvo za lek ULTOMIRIS**

**Vodič za pacijente
za primenu leka
Ultomiris®
(ravulizumab)**

Atipični hemolitičko-uremijski sindrom (aHUS) i
Paroksizmalna noćna hemoglobinurija (PNH)

Informacije navedene u ovom edukativnom materijalu ne zamjenjuju one navedene u Uputstvu za lek koje je u svakom pakovanju leka. Za potpunu informaciju, pre primene leka poslušajte Uputstvo za lek.

▼ Ovu knj. je najbolje dobiti pre primene.
Tako se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednosnih informacija.
Vi i Vaše roditelje možete da pomognete prijavljivanjem bilo koje neželjene reakcije koja se kod Vas javi.

Verzija 1. februar 2023.

ULTOMIRIS ▼ (ravulizumab)
Paroksizmalna noćna hemoglobinurija (PNH) i
Atipični hemolitičko-uremijski sindrom (aHUS)

Vodič za roditelje

Veoma važne bezbednosne informacije
za odojčad i decu
koji primaju lek ULTOMIRIS

Informacije navedene u ovom edukativnom materijalu ne zamjenjuju one navedene u Uputstvu za lek koje je u svakom pakovanju leka. Za potpunu informaciju pre primene leka molimo da pročitate Uputstvo za lek.

▼ Ovu knj. je najbolje dobiti pre primene.
Tako se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednosnih informacija.
Vi i Vaše roditelje možete da pomognete prijavljivanjem bilo koje neželjene reakcije koja se kod Vas javi.

Verzija 1. februar 2023.

KARTICA ZA PACIJENTA

+ **Važna informacija o bezbednosti leka za pacijenta koji prima lek Ultomiris**

Lek Ultomiris može da smanji sposobnost imunskog sistema u borbi protiv infekcija, **naročito meningokokne infekcije što zahteva hitnu medicinsku pomoć.**

Ukoliko imate bilo koji od sledećih simptoma, o tome odmah obavestite Vašeg lekara ili zatražite hitnu medicinsku pomoć, ako je moguće u nekom svratištu centra za hitnu medicinsku pomoć:

- glavobolja praćena mučninom i povraćanjem
- glavobolja s ukočenim vratom ili šijama
- govorna teškoća
- temperatura
- osip
- konjunktivitis
- bol u mišićima praćen simptomima nalik gripu
- oticanje usne ili lica

⚠ Odmah zatražite hitnu medicinsku pomoć ako imate neke od navedenih znakova ili simptoma i pokazite ovu karticu.

Uvek nosite ovu karticu sa sobom tokom lečenja i još 8 meseci nakon poslednje doze leka Ultomiris. Rizik od meningokokne infekcije može biti prisutan i nekoliko meseci nakon poslednje doze leka Ultomiris.

Verzija 1. februar 2023.

Doziranje i primena

LEK ULTOMIRIS TREBA PRIMENJIVATI U PREPORUČENIM INTERVALIMA, ILI U ROKU OD 7 DANA PRE ILI POSLE PREDVIĐENOG TERMINA.

- Pridržavanje režimu doziranja je od presudne važnosti (da bi se komplikacije hemolize ili TMA držale pod kontrolom)
- Ne postoje preporuke za prilagođavanje doze u zavisnosti od starosti, pola, rase ili renalne insuficijencije
- Premedikacija se ne zahteva rutinski
- Pratite pacijenta tokom 1 sata nakon primene infuzije zbog rizika od reakcije na infuziju ili imunogenosti koja može uzrokovati alergijske ili reakcije preosetljivosti (uključujući anafilaksu)

Glavobolje

Tokom kliničkih studija, neki pacijenti su imali glavobolju nakon infuzije leka ULTOMIRIS. Glavobolje su se obično javljale nakon prve ili prvih dveju infuzija, nakon čega su se povlačile. Glavobolje su uglavnom reagovala na jednostavnu analgeziju i nisu zahtevale profilaktičku terapiju.



Prekid terapije

Budući da su PNH i aHUS hronične bolesti, lek ULTOMIRIS je namenjen za dugotrajnu terapiju.

Pacijenti koji započinju terapiju lekom ULTOMIRIS treba da nastave sa lečenjem čak i ako se osećaju bolje.

Pacijente koji prekinu terapiju lekom ULTOMIRIS treba stalno pratiti zbog moguće pojave znakova i simptoma teške intravaskularne hemolize (kod pacijenata sa PNH-om) i i zbog moguće pojave znakova i simptoma trombotičke mikroangiopatije (TMA) i drugih reakcija tokom najmanje 16 nedelja.

RIZIK ZA TEŠKU HEMOLIZU NAKON PREKIDA TERAPIJE KOD PACIJENATA SA PNH-om

PNH pacijente koji prekinu terapiju lekom Ultomiris treba pratiti zbog moguće pojave znakova i simptoma teške intravaskularne hemolize i drugih reakcija, tokom najmanje 16 nedelja.

ZNAKOVI I SIMPTOMI TEŠKE HEMOLIZE:

Povišene vrednosti laktat dehidrogenaze (LDH)

+

Bilo koji od sledećih kriterijuma:

- naglo smanjenje broja PNH klonskih ćelija ili hemoglobina

Ili ponovna pojava simptoma kao što su:

- umor
- hemoglobinurija
- bol u abdomenu
- otežano disanje (dispneja)
- značajan neželjeni vaskularni događaj (uključujuću trombozu)
- disfagija
- erektilna disfunkcija

Ako nakon prekida lečenja lekom **ULTOMIRIS** dođe do komplikacija PNH-a, potrebno je razmotriti ponovno uvođenje lečenja ovim lekom, koje se započinje udarnom dozom i dozom održavanja.

Prekid terapije

RIZIK ZA POJAVU TMA SIMPTOMA NAKON PREKIDA TERAPIJE KOD PACIJENATA SA aHUS-om

Pacijente sa aHUS-om koji prekinu terapiju lekom Ultomiris treba kontinuirano pratiti zbog moguće pojave znakova i simptoma trombotične mikroangiopatije (TMA). Međutim, praćenje možda neće biti dovoljno da se predvide ili spreče teške komplikacije TMA.

OZBILJNE KOMPLIKACIJE TMA JAVLJAJU SE U SLEDEĆIM SLUČAJEVIMA:

Komplikacije TMA nakon prekida terapije mogu se prepoznati na osnovu nekih od sledećih znakova

1. Istovremeno prisustvo barem dve od sledećih laboratorijskih analiza: pad broja trombocita za $\geq 25\%$ u odnosu na početne vrednosti ili na najveći broj trombocita tokom terapije ravulizumabom; povećanje vrednosti serumskog kreatinina za $\geq 25\%$ u odnosu na početnu ili najnižu vrednost tokom terapije ravulizumabom; ili povećanje vrednosti serumske LDH za $\geq 25\%$ u odnosu na početnu ili najnižu vrednost tokom terapije ravulizumabom (rezultate treba potvrditi u drugom merenju).

ILI

2. Bilo koji od sledećih simptoma TMA: promena mentalnog statusa ili napadi, ili druge vanbubrežne manifestacije TMA, uključujući kardiovaskularne abnormalnosti, perikarditis, gastrointestinalne simptome/dijareju; ili trombozu.

AKO NAKON PREKIDA TERAPIJE LEKOM ULTOMIRIS DOĐE DO KOMPLIKACIJA TMA, RAZMOTRITE PONOVO UVOĐENJE TERAPIJE LEKOM ULTOMIRIS, KOJE SE ZAPOČINJE UDARNOM DOZOM I DOZOM ODRŽAVANJA.

LITERATURA:

1. Sažetak karakteristika leka Ultomiris (ravulizumab)

Sumnju na neželjene reakcije na lek potrebno je prijaviti Institutu za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore (CInMED):

- Popunjavanjem obrasca za prijavu neželjene reakcije koji je dostupan na internet stranici www.cinmed.me i slanjem:
 - Poštom na adresu Instituta za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore, Odjeljenje za farmakovigilancu, Bul. Ivana Crnojevića 64a, Podgorica, Crna Gora
 - Telefaksom na +382 (20) 310 581
 - Elektronskom poštom na nezelenadejstva@cinmed.me
- Popunjavanjem online prijave dostupne na internet stranici www.cinmed.me

Sumnju na neželjene reakcije na lek možete prijaviti i nosiocu dozvole za lek Ultomiris u Crnoj Gori:

Glosarij d.o.o. Vojislavljevića 76, 81000 Podgorica,
Crna Gora putem e-maila: info@glosarij.me
ili telefona: 020 642-496

Lek ravulizumab spada u grupu bioloških lekova i pri prijavi sumnje na neželjene reakcije potrebno je navesti zaštićeno ime leka ULTOMIRIS i broj primenjene serije.