# Водич за здравствени работници за минимизација на ризикот во текот на лекувањето со лекот Ултомирис (ravulizumab) ▼

- Пароксизмална ноќна хемоглобинурија (PNH)
- Атипичен хемолитичен уремичен синдром (aHUS)
- Генерализирана мијастенија гравис (gMG)
- Болести од Спектарот на Невромиелитис Оптика (NMOSD)

**Овој водич претставува едукативен материјал кој е задолжителен услов за ставање на лекот Ултомирис во промет, со цел дополнителна минимизација на важни одбрани ризици.**

**Без промотивна содржина.**

**Информациите наведени во овој едукативен материјал не ги заменуваат оние наведени во Збирниот извештај за особините на лекот Ултомирис (достапен на https://lekovi.zdravstvo.gov.mk/drugsregister/overview).**

▼ Овој лек подлежи на дополнително следење. Ова ќе овозможи брза идентификација на нови безбедносни информации. Може да помогнете со пријавување на било кои несакани дејства кои би можеле да се јават.

**Овој едукативен материјал е достапен на веб страната на Агенција за лекови и медицински средства во делот https://malmed.gov.mk/управување-со-ризик/.**

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА
AGJENCIA E BARNAVE DHE PAJISJEVE MJEKËSORE
SHKUP
СКОПЈЕ

**РЕЗИМЕ НА ВАЖНИТЕ РИЗИЦИ И ПРЕПОРАЧАНИ ПОСТАПКИ ЗА НИВНА ПРЕВЕНЦИЈА И/ИЛИ МИНИМИЗАЦИЈА**

**Употребата на лекот Ултомирис:**

- **го зголемува ризикот од развој на менингококна инфекција (*Neisseria meningitidis*).**
    - **сите пациенти мораат да бидат под надзор во текот на лекувањето поради можни појави на симптоми на менингитис.**
    - **пациентите треба да бидат вакцинирани против бактеријата *Neisseria meningitidis* 2 недели пред примање на ravulizumab, и/или да примаат антибиотска профилакса.**

- **го зголемува ризикот од други сериозни инфекции.**

- **може да доведе до малигни болести и хематолошки нарушувања кај пациенти со PNH.**

- **во бременост не е оправдана освен доколку не е исклучително неопходно. Жени во репродуктивен период мора да применуваат делотворна контрацепција во текот на лекувањето и 8 месеци по завршување на лекувањето. Доењето треба да се прекине за време на лекувањето и до 8 месеци по завршување на лекувањето.**

- **може да предизвика имунолошки одговор. Пациентите треба да бидат под надзор после инфузијата поради можните појави на знаци и симптоми од реакцијата.**

**Прекин на терапијата со лекот Ултомирис:**

- **може да предизвика тешка хемолиза по прекин на примената на лекот кај пациенти со PNH.**

- **може да предизвика тешки компликации на тромботична микроангиопатија (ТМА) кај пациенти со aHUS.**

**На пациентите/родителите на пациентите потребно е да им се дадат соодветните едукативни материјали и да се осигура дека ја разбираат нивната содржина.**

# СОДРЖИНА

1 ВОВЕД ... 4
2 ВАЖНИ БЕЗБЕДНОСНИ ИНФОРМАЦИИ[1] ... 5
Сериозна менингококна инфекција ... 5
Други системски сериозни инфекции ... 6
Имуногеничност ... 6
Хематолошки нарушувања и малигни болести ... 7
Бременост и доење ... 7
3 ЗА ШТО ТРЕБА ДА ГИ ИНФОРМИРАТЕ ПАЦИЕНТИТЕ И РОДИТЕЛИТЕ/ СТАРАТЕЛИТЕ ... 7
4 ПРЕКИН НА ТРЕТМАНОТ[1] ... 8
Прекин на третманот за PNH ... 8
Прекин на третманот за aHUS ... 9
5 ПРИЈАВУВАЊЕ НА НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА ... 10
6 ДОПОЛНИТЕЛНИ ИНФОРМАЦИИ ... 10
7 РЕФЕРЕНЦИ ... 10

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА • AGJENCIA E BARNAVE DHE PAJISJEVE MJEKËSORE • SHKUP • СКОПЈЕ

# 1 ВОВЕД

УЛТОМИРИС е индициран за лекување на:

- Пароксизмална ноќна хемоглобинурија (PNH) на возрасни и педијатриски пациенти со телесна тежина од 10 kg или повеќе, и тоа:
    - кај пациенти со хемолиза со еден или повеќе клинички симптоми кои укажуваат на висока активност на болеста.
    - кај пациенти кои се клинички стабилни по третман со екулизумаб најмалку за последните 6 месеци.

- Возрасни и педијатриски пациенти со телесна тежина од 10 kg или повеќе со атипичен хемолитичен уремичен синдром (aHUS) кои не се третирани со инхибитори на комплемент или примиле екулизумаб најмалку во последните 3 месеци и имаат евидентен одговор на екулизумаб.

- Како дополнување кон стандардната терапија за третман на возрасни пациенти со генерализирана мијастенија гравис (gMG) кои се позитивни на антитела на ацетилхолинскиот рецептор *(engl. acetylcholine receptor, AChR)*.

- Болести од спектарот на Невромиелитис Оптика *(engl. neuromyelitis optica spectrum disorder, NMOSD)*. Ултомирис е индициран за лекување на возрасни пациенти со NMOSD кои се позитивни на антитела на анти-аквапорин 4 (AQP4).

Овој водич е наменет за лекарите пропишувачи за да се запознаат со ризиците поврзани со употребата на лекот Ултомирис, кои вклучуваат менингококна инфекција, сериозни инфекции, имуногеничност, малигни болести и хематолошки абнормалности кај пациенти со PNH, и со ризиците кај бремени жени и доилки. Исто така водичот е наменет и за минимизација на ризиците поврзани со прекин на лекувањето со лекот Ултомирис.

Овој водич мора да се користи во комбинација со Збирниот извештај за особините на лекот Ултомирис (ravulizumab).

**Ќе го добиете следниот материјал кој треба да му го дадете на секој пациент кој се лекува со лекот Ултомирис:**

- **Картичка за пациентот**
  Цел: информирање на пациентите и здравствените работници за ризикот од менингококна инфекција поврзана со употреба на лекот Ултомирис

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА
AGJENCIA E BARNAVE DHE PAJISJEVE MJEKËSORE
СКОПЈЕ SHKUP

- **Водич за пациенти/родители/старатели**
  Цел: едукација на пациентите, родителите/старателите и здравствени работници за безбедносните информации поврзани со лекувањето со овој лек.

**Ве молиме прочитајте ги овие материјали пред да го пропишете лекотУлтомирис на вашите пациенти.**

# 2 ВАЖНИ БЕЗБЕДНОСНИ ИНФОРМАЦИИ[1]

## Сериозна менингококна инфекција

- Заради механизмот на делување, употребата на лекотУлтомирис го зголемува ризикот од менингококна инфекција/сепса (*Neisseria meningitidis*) кај пациентот.

- Кај пациенти третирани со лекотУлтомирис и други терминални инхибитори на комплементот биле пријавени случаи на сериозни менингококни инфекции/сепси или менингококни инфекции/сепси со смртен исход. Менингококната инфекција кај пациентите лекувани со лекотУлтомирис често се презентира како менигококна сепса и менингококен енцефалитис.

**За минимизација на ризикот од менингококна инфекција и лош исход по инфекција, мораат да се преземат следните чекори:**

**Пред почеток на лекувањето со лекотУлтомирис:**

- Вакцинирајте ги пациентите со менингококна вакцина најмалку 2 недели пред започнување на употреба на лекотУлтомирис, освен доколку ризикот од одложување на лекувањето со лекотУлтомирис не го надминува ризикот од развој на менингококна инфекција. Се препорачуваат вакцини против серогрупите A, C, Y, W135 и B (доколку се достапни).

  - За пациенти кај кои се започнува со лекување со лекот Ултомирис помалку од 2 недели по примањето на менингококната вакцина, потребно е профилактичко лекување со антибиотици најмалку 2 недели по вакцинацијата.

- Со оглед на тоа што вакцинацијата може дополнително да го активира комплементот пациентите со комплемент-посредувана болест можат да имаат зголемени знаци и симптоми на основната болест. Поради тоа, по

препорачаната вакцинација внимателно следете ги пациентите за можните симптоми на болеста.

- Со оглед на тоа што вакцинацијата може да не биде доволна за превенција на менингококна инфекција, размислете за профилактичка употреба на антибиотици како додаток на вакцинацијата, базирано на официјалниот водич за соодветна употреба на антибитици.

**За време на лекувањето со лекот Ултомирис:**

- Потребно е да ги следите пациентите за можни рани знаци на менингококна инфекција и сепса, веднаш да направите проценка во случај на сомнеж од инфекција и по потреба да воведете лекување со антибиотици.
- Потребно е спроведување на ревакцинација според важечките национални водичи за вакцинација на пациенти третирани со инхибитори на комплементот.

## Други системски сериозни инфекции

- Пријавени се сериозни инфекции со бактерии од родот *Neisseria* (поинакви од *Neisseria meningitidis*), вклучувајќи дисеминирана гонокна инфекција, поврзани со употреба на лекот Ултомирис. Леакрите треба да ги советуваат пациентите за превенција од гонореја.

- Пациентите на возраст помала од 18 години мора да бидат вакцинирани против пневмокока и *Haemophilus influenzae*. Потребно е строго следење на националните препораки за вакцинација за секоја возрасна група.

- Кај пациенти со активни системски инфекции лекувањето со лекот Ултомирис мора да се врши со претпазливост.

## Имуногеничност

- Лекување со било кој терапевтски протеин може да индуцира имун одговор (на пр. развој на антитела на лекот).

- Пациентите треба да се следат за знаци и симптоми поврзани со позитивен наод на антитела на лекот.

### Хематолошки нарушувања и малигни болести

- Поради природниот развој на болеста, кај пациентите со PNH постои ризик за развој на хематолошки нарушувања или малигни болести, како апластична анемија или миелодиспластичен синдром. Потенцијалната улога на Ултомирис кај овие нарушувања и малигни болести не е проучена.

- Пациентите со PNH треба да се следат за можни хематолошки промени.

### Бременост и доење

- Нема достапни клинички податоци за примена на лекот Ултомирис кај бремени жени. Ултомирис треба да се применува кај бремени жени само доколку е неопходно.

- Жени во репродуктивен период треба да користат ефикасна контрацепија за време на лекувањето и до 8 месеци по завршување на лекувањето.

- Доењето треба да се прекине за време на лекувањето и до 8 месеци по завршување на лекувањето.

- Мажите не треба да зачнуваат дете ниту да донираат сперма до 8 месеци по завршување на лекувањето.

## 3 ЗА ШТО ТРЕБА ДА ГИ ИНФОРМИРАТЕ ПАЦИЕНТИТЕ И РОДИТЕЛИТЕ/СТАРАТЕЛИТЕ

- **Ризик од менингококна инфекција**

**Информирајте ги и поучете ги пациентите дека треба да побараат итна медицинска помош, доколку се посомневаат на инфекција.**

**Релевантните знаци и сиптоми вклучуваат:**
- главоболка пропратена со мачнина и повраќање
- главоболка  пропратена со треска
- главоболка со вкочанет врат и грб
- треска
- треска со осип
- збунетост
- мускулни болки во комбинација со симптоми слични на грип
- чувствителност на очите на светлина

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА
AGJENCIA E BARNAVE DHE PAJISJEVE MJEKËSORE
СКОПЈЕ * SHKUP

**Вообичаените знаци и сиптоми кај доенчиња вклучуваат:**[2]**:**

- треска, ладни дланки и стапала
- вознемиреност, нелагодност при допир
- забрзано дишење или стенкање при дишење
- невообичаено плачење, стенкање
- вкочанет врат, осетливост на јака светлина
- одбивање храна и повраќање
- поспаност, малаксаност, нереагирање
- бледа кожа со дамки/осип
- напната, испакната фонтанела (мека точка на главата)
- конвулзии/грчеви

**Кај деца, дополнителните знаци и симптоми од оние наведени кај доенчиња може да вклучуваат**[3]**:**

- силни мускулни болки
- силна главоболка
- збунетост
- иритабилност

**Објаснете му на пациентот дека мора да ја носи со себе Картичката за пациентот цело време во текот на лекувањето со лекот Ултомирис и 8 месеци по последната доза на лекот и истата мора да им ја покаже на здравствените работници кај кои се елкува.**

# 4 ПРЕКИН НА ТРЕТМАНОТ[1]

## Прекин на третманот за PNH

**Пациентите со PNH на кои им е прекинато лекувањето со лекот Ултомирис треба внимателно да се следат во тек на најмалку 16 недели за можни знаци и симптоми на хемолиза и други реакции.**

**Тие се идентификуваат со:**

1. покачено ниво на LDH (лактат дехидрогеназа)

И

2. присутност на било кој од следните критериуми:

- ненадејно намалување на бројот на PNH клоналните клетки или намалување на нивото на хемоглобин

ИЛИ

повторно појавување на симптоми како:
- замор
- хемоглобинурија
- абдоминална болка
- отежнато дишење (диспнеа)
- сериозни несакани васкуларни случаи (вклучително тромбоза)
- дисфагија
- еректилна дисфункција

Доколку се појават знаци и симптоми на хемолиза по прекин на третманот, вклучувајќи покачена LDH, потребно е да се разгледа повторно започнување на третманот со овој лек.

## Прекин на третманот за aHUS

Пациентите со aHUS на кои им е прекинато лекувањето со лекот Ултомирис треба да се следат за појава на знаци и симптоми на тромбоцитна микроангиопатија (TMA).

Компликациите на TMA по прекинот може да се препознаат со помош на следните критериуми:

1. истовремена присутност на најмалку два од следните лабораториски резултати:
    - намалување на бројот на тромбоцити од 25% или повеќе во споредба со почетниот или пикот на број на тромбоцити забележани за време на лекувањето со лекот Ултомирис;
    - зголемување на вредноста на серумскиот креатинин од 25% или повеќе во споредба со почетната или најниската вредност забележани за време на лекувањето со лекот Ултомирис; или,
    - зголемување на нивото на серумскиот LDH од 25% или повеќе во споредба со почетната или најниската вредност забележани за време на лекувањето со лекот Ултомирис;
    
      (резултатите мора да се потврдат со второ мерење во период од 28 дена)

    ИЛИ

2. било кој од следниве симптоми на TMA:
    - промена во менталниот статус или грчеви;

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА
AGJENCIA E BARNAVE DHE PAJISJEVE MJEKËSORE
СКОПЈЕ

- други екстраренални манифестации на ТМА, вклучувајќи кардиоваскуларни абнормалности, перикардитис, гастроинтестинални симптоми/дијареа
- тромбоза.

Доколку ТМА компликациите се случат по прекин на третманот, земете во предвид повторно започнување на лекувањето со лекотУлтомирис, која започнува со иницијална доза и доза за одржување.

## 5 ПРИЈАВУВАЊЕ НА НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА

Доколку добиете некое несакано дејство разговарајте со вашиот лекар. Ова ги вклучува и сите можни несакани дејства кои не се наведени во упатството за пациентот. Несаканите дејства од лековите може да ги пријавите и во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата http://malmed.gov.mk/ или до носителот на одобрението за ставање на лекот во промет во Република Северна Македонија: Амикус Фарма дооел, бул. Партизански Одреди бр. 62 ламела Ц, мезанин бр. 3,влез 1, 1000 Скопје, Северна Македонија, одговорно лице за фармаковигиланца: Ксенија Мицкова Димитрова, телефон: 070 276 973, е-пошта: ksenija.mickova-dimitrova@swixxbiopharma.com. Со пријавување на несаканите дејства можете да помогнете во обезбедувањето на повеќе информации за безбедноста на овој лек.

## 6 ДОПОЛНИТЕЛНИ ИНФОРМАЦИИ

За повеќе информации можете да го контактирате носителот на одобрението за ставање на лек во промет Амикус фарма дооел на телефон: 02 3286 400 или е-пошта: medinfo.northmacedonia@swixxbiopharma.com.

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА
AGJENCIA E BARNAVE DHE PAJISJEVE MJEKËSORE
SHKUP * СКОПЈЕ

## 7 РЕФЕРЕНЦИ

1. ULTOMIRIS (ravulizumab) Збирен извештај за особините на лекот
2. Meningitis explained. Meningitis Now website. Available at: https://www.meningitisnow.org/meningitis-explained/after-meningitis/
3. Signs and symptoms of meningitis in babies and toddlers. Meningitis Now website. Available at: https://www.meningitisnow.org/meningitis-explained/signs-and-symptoms/signs-and-symptoms-babies-and-toddlers/

4. Meningitis symptoms in children. Meningitis Now website. Available at: https://www.meningitisnow.org/meningitis-explained/signs-and-symptoms/signs-and-symptoms-children/