

**RUCONEST™: IMUNOLOGICKÉ ANALÝZY,****NEPROPAGAČNÍ VZDĚLÁVACÍ MATERIÁLY PRO PŘEDEPISUJÍCÍ LÉKAŘE**

Poznámka: Tyto informace budou poskytnuty předepisujícím lékařům.

**Shrnutí**

Ruconest™ (konestat alfa), rekombinantní lidský inhibitor C1 esterázy (rhC1INH), pochází z mléka transgenických králíků exprimujících gen kódující C1INH. V průběhu programu klinického výzkumu zahrnujícího více než 500 podání přípravku Ruconest™ byla u jednoho zdravého dobrovolníka s preexistujícími vysokými titry IgE protilátek proti králičí srsti pozorována anafylaktická reakce. U dalších preexistujících IgE protilátek na širokou škálu antigenů zvířecího původu nebo u preexistujících nižších titrů IgE protilátek proti králičí srsti nebyly zjištěny žádné klinické známky alergie na přípravek Ruconest. Jako u jiných intravenózně podávaných bílkovinných přípravků nelze vyloučit hypersenzitivní reakce a před zahájením léčby přípravkem Ruconest™ nebo v případě, že jsou po podání přípravku Ruconest™ pozorovány alergické reakce či nedostatečná klinická odpověď, je třeba provést několik opatření.

Jedná se o následující opatření:

- i) Před zahájením léčby přípravkem Ruconest™ musí být všichni pacienti vyšetřeni na přítomnost IgE protilátek proti králičí srsti a tyto výsledky musí být negativní. Vyšetření na IgE protilátky proti králičí srsti je třeba opakovat jednou ročně nebo po 10 podáních, podle toho, co nastane jako první, nebo pokud se u pacienta objeví příznaky alergie.
- ii) Všem pacientům s vrozeným angioedémem, jejichž vyšetření na přítomnost IgE protilátek proti králičí srsti bylo negativní, je třeba dát Pacientskou kartu Ruconest™, kterou by měli mít vždy u sebe. Je důležité, aby lékař při každém ošetření záchvatu zapsal datum a podanou dávku na Pacientskou kartu Ruconest™.
- iii) Je důležité, aby ošetřující lékař pacienty důkladně obeznámil s příznaky hypersenzitivity nebo alergie a ujistil se, že si pacienti uvědomují závažnost těchto příznaků a v případě jejich objevení lékaře okamžitě kontaktují.
- iv) Pokud je pacientům přípravek Ruconest™ předepsán, je třeba jim dát příbalovou informaci.

## Úvod

Léčivou látkou v přípravku Ruconest™ je rekombinantní lidský C1 inhibitor (rhC1INH) (konestat alfa). Sekvence aminokyselin rekombinantní formy je identická se sekvencí endogenního C1INH. Ruconest™ pochází z mléka transgenních králíků exprimujících gen kódující C1INH. Ačkoli byl proces purifikace navržen tak, aby v maximální možné míře eliminoval nečistoty pocházející z hostitelského organismu (HRI) s původem v králíčím mléku, přípravek Ruconest™ obsahuje stopy králíčích bílkovin.

Rekombinantní bílkovinné přípravky jako Ruconest™ mohou vyvolat protilátky proti rekombinantní bílkovině a jejímu endogennímu protějšku i proti nečistotám pocházejícím z hostitelského organismu (HRI).

Jako u jiných intravenózně podávaných bílkovinných přípravků nelze vyloučit hypersenzitivní reakce. Pacienti musejí být důkladně monitorováni a pečlivě sledováni, zda nevykazují příznaky hypersenzitivity během a ihned po podávání přípravku. V případě anafylaktických reakcí nebo šoku je třeba poskytnout rychlou lékařskou pomoc.

Léčbu přípravkem Ruconest™ je třeba zahájit pod dohledem lékaře, který má s diagnózou a léčbou vrozeného angioedému zkušenosti, a musí být podávána zdravotnickým pracovníkem.

Možným imunologickým reakcím souvisejícím s přípravkem Ruconest™ se věnují tři kapitoly:

1. Hypersenzitivita typu I (okamžitá nebo anafylaktická reakce),
2. Neutralizující protilátky (způsobí snížení účinnosti),
3. Hypersenzitivita typu III (hypersenzitivita způsobená imunokomplexy).

Každá z těchto kapitol se věnuje:

- mechanizmům zapojeným v těchto reakcích,
- faktům a poznatkům dokládajícím riziko,
- testům, kterých lze využít k prevenci takovýchto reakcí, nebo testům, které jsou k dispozici pro vyšetření příhod, u nichž existuje podezření na imunologický základ,
- léčbě a jejím důsledkům.

## 1 HYPERSENZITIVITA TYPU I (okamžitá nebo anafylaktická reakce)

**Mechanismus:** Hypersenzitivita typu I se může projevovat jako kopřivka, zánět spojivek, rinitida, dušnost nebo šok a je zprostředkována IgE protilátkami. Hypersenzitivitu typu I může být obtížné odlišit od angioedému způsobenému vrozeným angioedémem. IgE protilátky jsou indukovány předchozím vystavením se antigenům stejným nebo podobným těm, které reakci spustily.

Například:

- Pacienti alergičtí na králíky mohou mít preexistující IgE protilátky, které mohou reagovat na stopy nečistot králíčí bílkoviny v přípravku Ruconest™.
- Ačkoli žádný z pacientů zahrnutých v klinickém programu nehlásil klinickou alergii na kravské mléko a taková možnost je považována za nepravděpodobnou, pacienti s klinickou alergií na kravské mléko mohou mít preexistující protilátky, které mohou zkříženě reagovat na stopy nečistot králíčí mléčné bílkoviny v přípravku Ruconest™.
- Ačkoli se to doposud neprokázalo, opakované podávání přípravku Ruconest™ může indukovat IgE protilátky, které mohou způsobit reakci při následujícím podání přípravku Ruconest™.

**Fakta:** V rámci programu klinické studie přípravku Ruconest™ bylo 180 subjektům podáno více než 500 dávek přípravku Ruconest™. U jednoho zdravého dobrovolníka se po prvním podání přípravku Ruconest™ projevila hypersenzitivní reakce typu I. U tohoto subjektu nebyla odhalena preexistující alergie na králíky.

Během programu klinické studie byly odebrány vzorky plazmy před i po podání přípravku. Tyto vzorky byly otestovány na přítomnost IgE protilátek proti různým antigenům, včetně antigenů v králíčím nebo kravském mléce (viz tabulku níže).

<p><b>IgE protilátky proti králíčím alergenům:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Srst</li> <li>2. Moč</li> <li>3. Maso</li> <li>4. Sérum</li> </ol>	<p><b>IgE protilátky proti dalším alergenům pocházejícím ze zvířat:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Kravské mléko</li> <li>2. Kravská srst</li> <li>3. Hovězí maso</li> <li>4. Epitel morčat</li> <li>5. Kočičí srst</li> <li>6. Psí epitel</li> <li>7. Koňský epitel</li> <li>8. Křeččí epitel</li> <li>9. Krysí směs</li> <li>10. Myší směs</li> </ol>
<p><b>IgE protilátky proti směsi alergenů</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Phadiatop</li> </ol>	

Kromě toho bylo v databázi klinické bezpečnosti přípravku Ruconest™ zjišťováno, zda v ní nejsou hlášeny nežádoucí účinky, které by mohly být příznakem alergických reakcí. Výsledky vyšetření IgE protilátek a hledání v databázi jsou shrnuty následovně:

- Nejvyšší hladina preexistujících IgE protilátek proti antigenům v králíčí srsti (epitelu) byla zjištěna u zdravého dobrovolníka (popsáno výše), u kterého se po podání přípravku

Ruconest™ projevila hypersenzitivní reakce typu I. Je proto pravděpodobné, že vyšší titr IgE protilátek proti králičí srsti signalizuje zvýšené riziko alergické reakce na přípravek Ruconest™.

- S výjimkou protilátek proti králičí srsti nebyly preexistující IgE protilátky proti široké škále antigenů zvířecího původu spojovány s žádnými hlášenými negativními reakcemi ani klinickými známkami alergie na přípravek Ruconest™.
- Opakované podání přípravku Ruconest™ neindukovalo IgE protilátky u žádného ze 180 subjektů. Jednomu pacientovi byl přípravek podán 26krát.

**Testy:** Z důvodu rizika možných alergických reakcí je přípravek Ruconest™ kontraindikován u pacientů se **známou nebo předpokládanou alergií na králíky** nebo s pozitivními sérovými IgE protilátkami proti králičí srsti, a proto:

- Před zahájením léčby přípravkem Ruconest™ je třeba provést u všech pacientů vyšetření na přítomnost IgE protilátek proti králičímu epitelu (srsti). Přípravkem Ruconest™ mohou být léčeni pouze pacienti, jejichž výsledky vyšetření byly negativní. Negativní výsledek vyšetření se definuje buď jako 0, nebo  $<0,35$  KUA/L. Pacienti s negativním výsledkem vyšetření by měli dostat a vždy u sebe mít Pacientskou kartu Ruconest™, která tento negativní výsledek dokumentuje.
- Testování IgE protilátek je třeba opakovat jednou ročně nebo po 10 podáních, podle toho, co nastane jako první. Kromě toho je třeba testování IgE protilátek provést v případě, že se objeví příznaky alergie. Pokud je výsledek vyšetření IgE protilátek pozitivní, léčba přípravkem Ruconest™ musí být okamžitě ukončena.
- Informace o dostupnosti validovaného vyšetření sérových IgE protilátek proti králičímu epitelu (srsti) jsou uvedeny v [Dodatku A](#).
- Pacienti s **klinickou alergií na kravské mléko** mohou mít protilátky, které mohou zkříženě reagovat na nečistoty králičí mléčné bílkoviny v přípravku Ruconest™. Aby mohla být zkřížená reaktivita u pacientů s klinickou alergií na kravské mléko vyloučena, je třeba uvažovat o provedení kožního prick testu. Protokol kožního prick testu bude po své validaci zahrnut ve vzdělávacích materiálech.

**Léčba:** U pacientů léčených přípravkem Ruconest™ je třeba sledovat, zda během a ihned po podávání přípravku nevykazují klinické známky a příznaky hypersenzitivity.

V případě anafylaktických reakcí nebo šoku je třeba poskytnout rychlou lékařskou pomoc.

Je důležité pacienty obeznámit s časnými známkami hypersenzitivních reakcí, mezi které patří kopřivka, generalizovaná kopřivka, pocit tíže na hrudi, dušnost, hypotenze a anafylaxe, a poučit je, že pokud se některý z těchto příznaků objeví, měli by okamžitě upozornit svého lékaře.

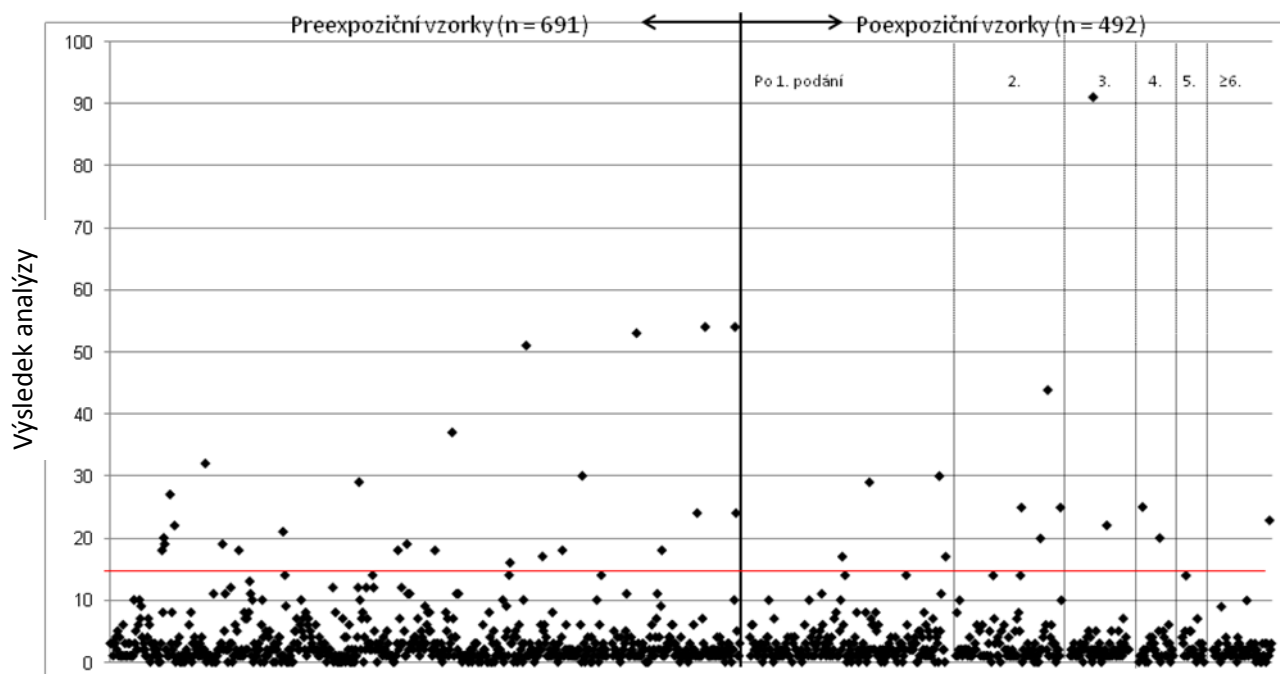
Je také důležité vysvětlit pacientovi rozdíl mezi záchvatem vrozeného angioedému a hypersenzitivní reakcí.

Pokud existuje podezření na hypersenzitivitu typu I na přípravek Ruconest™ nebo se objeví příznaky alergie, pacienti musí přestat s léčbou přípravkem Ruconest™ a je třeba zopakovat vyšetření IgE protilátek proti králičí srsti.

## 2 NEUTRALIZUJÍCÍ PROTILÁTKY (způsobí snížení účinnosti)

**Mechanismus:** Vznik neutralizujících protilátek proti C1INH může snížit hladiny funkčního C1INH a způsobit nízkou klinickou odpověď (níže jsou uvedena kritéria, která mohou vést k imunologickému testování). Pokud by se protilátky vázaly na endogenní C1INH, byl by klinický stav srovnatelný se stavem získaného angioedému (AAE), což je vzácné onemocnění obvykle způsobené přítomností neutralizujících protilátek proti endogennímu C1INH, vytvořených lymfomem nebo spojených s autoimunitním onemocněním.

**Fakta:** Během klinické studie byly odebrány vzorky plazmy před i po podání přípravku. Přítomnost protilátek proti C1INH ve vzorcích plazmy byla prověřena použitím 6 různých analýz ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assays – imunoanalýza s vázaným enzymem na imunosorbent), s jejichž pomocí byly zjištěny IgM, IgG a IgA protilátky proti pdC1INH a proti rhC1INH (výsledky IgG protilátek jsou uvedeny na obrázku níže).



Na obrázku jsou uvedeny počty IgG protilátek proti rhC1INH u pacientů s vrozeným angioedémem před 1. podáním rhC1INH a po podání rhC1INH. Vodorovná červená čára představuje hraniční úroveň analýzy ELISA. Poslední sloupec je souhrnem všech poexpozičních vzorků od subjektů, kteří dostali mezi 6 až 26 podáními přípravku.

Vzorky plazmy s hodnotami přesahujícími hraniční úroveň byly testovány na neutralizující protilátky proti C1INH. Výsledky jsou shrnuty následovně:

- Nebyly pozorovány žádné trvalé protilátkové odpovědi na pdC1INH ani na rhC1INH.
- Nebyly nalezeny žádné neutralizující protilátky proti C1INH.

**Testy:** Klinické podezření na neutralizující protilátky může mít počátek v nízké klinické odpovědi:

- (a) V případě dvou po sobě jdoucích akutních záchvatů angioedému u pacientů s vrozeným angioedémem, kteří dříve reagovali na léčbu přípravkem Ruconest™ o velikosti dávky 50 j./kg; nutnost dvou dávek přípravku Ruconest™, aby byl záchvat léčen.

A/NEBO

- (b) V případě dvou po sobě jdoucích akutních záchvatů angioedému u pacientů s vrozeným angioedémem, kteří dříve reagovali na léčbu přípravkem Ruconest™ o velikosti dávky 50 j./kg; žádná reakce na léčbu přípravkem Ruconest™ během 4 hodin navzdory adekvátnímu dávkování 50 j./kg.

Prvním doporučeným diagnostickým krokem je změření aktivity funkčního C1INH 15 minut po infuzi dávky o velikosti 50 j./kg přípravku Ruconest™. Koncentrace >0,7 j./ml vylučuje přítomnost klinicky významných neutralizujících protilátek.

Společnost Pharming Technologies B.V. poskytuje přístup k programu imunologických laboratorních vyšetření pro sledování vzniku podezřelých neutralizujících protilátek. Tento program by měl být zvážen u pacientů s vrozeným angioedémem, kteří splňují kritéria (a) nebo (b) uvedená výše a u kterých funkční C1INH 15 minut po infuzi dávky o velikosti 50 j./kg přípravku Ruconest™ nedosáhl hodnoty >0,7 j./ml (viz výše):

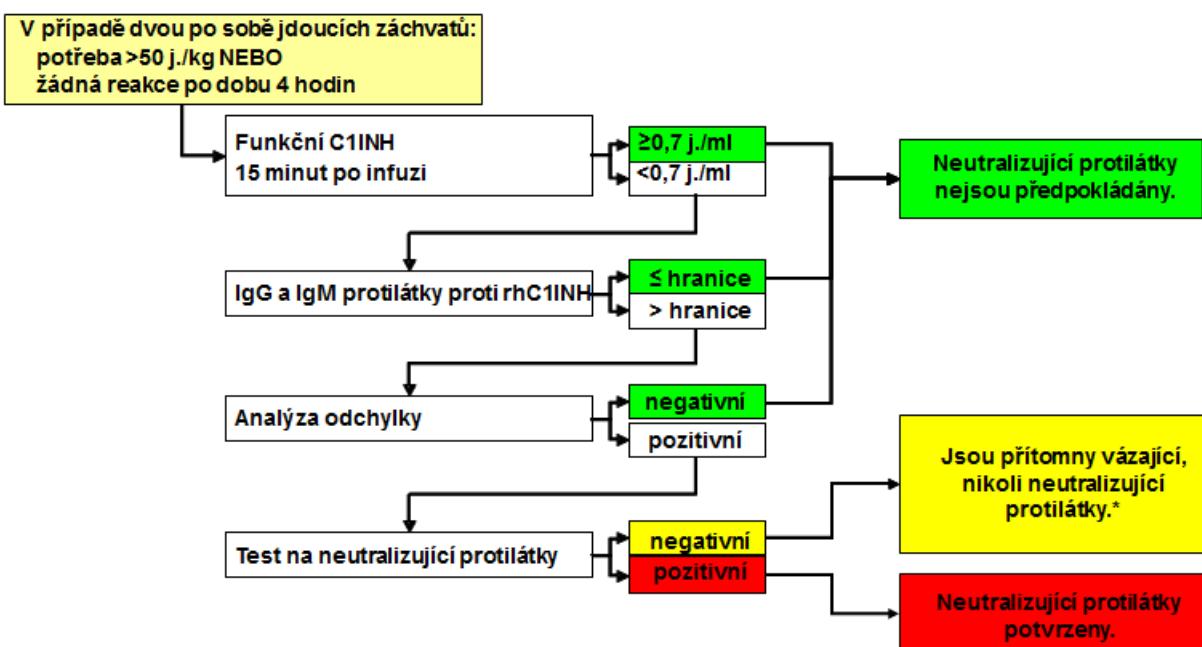
O testovací soupravu můžete požádat odesláním [e-mailu](mailto:medicalinfo@pharming.com) na adresu [medicalinfo@pharming.com](mailto:medicalinfo@pharming.com).

Odběr vzorku plazmy a postupy expedice jsou podrobně popsány v [Dodatku B](#).

Vzorky budou testovány podle následujícího algoritmu:

- Testy ELISA odhalují přítomnost IgG a IgM protilátek proti rhC1INH. Tyto testy jsou založeny na vázání těchto protilátek na imobilizovaný rhC1INH.
- Pokud budou výsledné hodnoty některého z testů na protilátky proti rhC1INH přesahovat hraniční úroveň, bude proveden potvrzující test odchylky, aby bylo možné rozlišit specifické a nespecifické odpovědi.
- Pokud budou specifické protilátky potvrzeny, bude prostřednictvím analýzy neutralizačních protilátek testována schopnost těchto protilátek neutralizovat funkční pdC1INH.

Úplná strategie testování podezřelých neutralizačních protilátek je shrnuta v rozpisu níže.



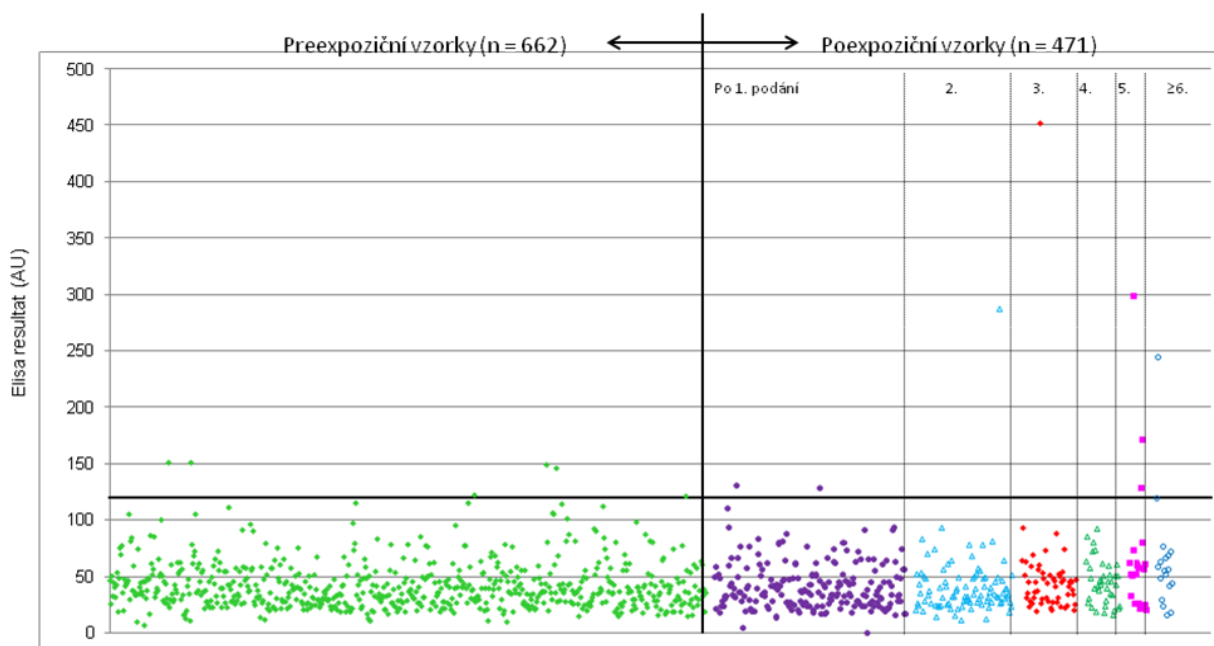
\* Tyto protilátky mohou zvýšit clearance rhC1INH

**Léčba:** Klinický obraz a možnosti léčby pacientů s neutralizujícími protilátkami by byly jako u pacientů se získaným angioedémem (AAE). Akutní záchvaty získaného angioedému obvykle vyžadují vyšší dávky C1INH než záchvaty vrozeného angioedému. Podání C1INH je možnou léčbou v případě život ohrožujícího záchvatu získaného angioedému. Kromě podpůrné léčby, jakou je například intubace v případě život ohrožujících záchvatů, lze také zvážit léčbu icatibantem.

### 3 HYPERSENZITIVITA TYPU III (hypersenzitivita způsobená imunokomplexy)

**Mechanismus:** Tvorba protilátek proti C1INH nebo proti nečistotám pocházejícím z hostitelského organismu (HRI) může vyústit v hypersenzitivitu typu III. Reakce zprostředkovaná imunokomplexy může být generalizována nebo se může týkat jednotlivých orgánů (příznaky transfúzní reakce nebo sérová nemoc).

**Fakta:** Během klinické studie byly odebrány vzorky plazmy před i po podání přípravku. Kromě screeningu protilátek proti C1INH popsaného výše byla analýza ELISA použita také ke zjištění přítomnosti IgM, IgG i IgA protilátek proti nečistotám pocházejícím z hostitelského organismu (HRI) (výsledky jsou uvedeny na obrázku níže).



Na obrázku je uvedena analýza protilátek proti nečistotám pocházejícím z hostitelského organismu (HRI) u symptomatických pacientů s vrozeným angioedémem po opakovaném podání rhC1INH. Červená čára představuje hraniční úroveň analýzy ELISA. Poslední sloupec je souhrnem všech poexpozičních vzorků od subjektů, kteří dostali mezi 6 až 26 podáními přípravku.

Vzorky plazmy označené při screeningu analýzou ELISA jako pozitivní byly testovány v potvrzující analýze odchylky. Výsledky jsou shrnuty následovně:

- Nebyly pozorovány žádné trvalé protilátkové odpovědi na C1INH.
- U některých pacientů byly zjištěny hodnoty protilátek proti nečistotám pocházejícím z hostitelského organismu (HRI) přesahující hraniční úroveň, ale nebyly spojeny s žádnými klinickými příznaky imunologické reakce.



**Testy:** Společnost Pharming Technologies B.V. poskytuje přístup k programu imunologických laboratorních vyšetření, která dále zkoumají podezřelé hypersenzitivní reakce. Tento program by měl být zvážen u pacientů s vrozeným angioedémem, kteří splňují kritéria (c) nebo (d) uvedená níže:

- (c) Hypersenzitivní reakce typu III (příznaky s projevy na kůži, kloubech nebo ledvinách) vzniklá během dní nebo týdnů následujících po podání přípravku Ruconest™, která nemůže být po prošetření dalších příčin zcela vysvětlena expozicí dalším antigenům a reakcí na ně.
- (d) Hypersenzitivní reakce typu III ve dvou po sobě jdoucích projevech během dní nebo týdnů následujících po podání přípravku Ruconest™.

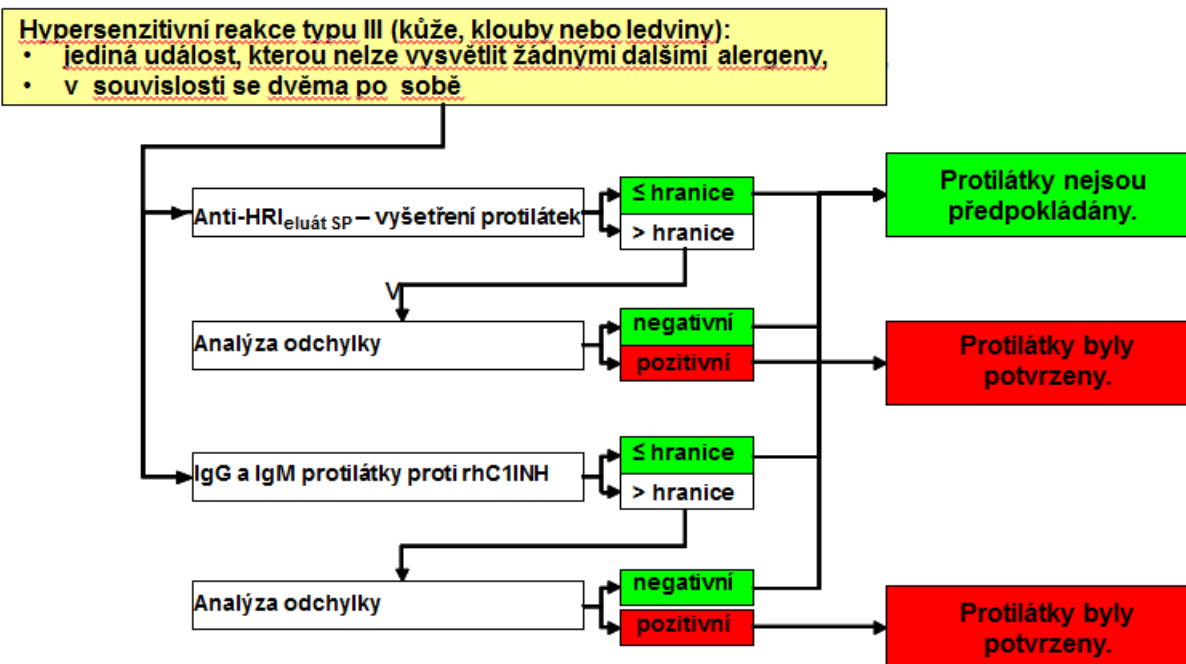
O testovací soupravu můžete požádat odesláním e-mailu na adresu [medicalinfo@pharming.com](mailto:medicalinfo@pharming.com).

Odběr vzorku plazmy a postupy expedice jsou podrobně popsány v [Dodatku B](#).

Vzorky budou testovány podle následujícího algoritmu:

- Testy ELISA odhalují přítomnost IgG a IgM protilátek proti rhC1INH. Tyto testy jsou založeny na vázání těchto protilátek na imobilizovaný rhC1INH.
- Pokud budou výsledné hodnoty některého z testů na protilátky proti rhC1INH přesahovat hraniční úroveň, bude proveden potvrzující test odchytky, aby bylo možné rozlišit specifické a nespecifické odpovědi.
- Další analýza ELISA odhalí přítomnost celkového množství imunoglobulinu proti nečistotám pocházejícím z hostitelského organismu (HRI). Tato analýza ELISA anti-HRI<sub>eluát SP</sub> měří vázání protilátek na antigeny získané v prvním kroku purifikace výrobního postupu (eluát SP). Proto je tato analýza velmi specifická a citlivá na nečistoty pocházející z hostitelského organismu (HRI) v přípravku Ruconest™.
- Pokud jsou při vyšetření anti-HRI<sub>eluát SP</sub> pozorovány hodnoty přesahující hraniční úroveň, bude na vzorku proveden potvrzující test odchytky, aby bylo možné rozlišit specifické a nespecifické odpovědi.

Úplná strategie testování suspektní hypersenzitivity typu III na přípravek Ruconest™ je shrnuta v rozpisu níže.



**Léčba:** Pozitivní výsledky vyšetření protilátek by měly zamezit veškeré další léčbě přípravkem Ruconest™. Akutní symptomatická léčba senzitivity typu III zahrnuje protizánětlivé látky.

#### 4 DODATKY

- Dodatek A      Informace o dostupnosti soupravy pro laboratorní testování sérových IgE protilátek proti králičímu epitelu (srsti).
- Dodatek B      Odběr vzorku plazmy a postupy expedice.

**DODATEK A****INFORMACE O DOSTUPNOSTI SOUPRAVY PRO LABORATORNÍ TESTOVÁNÍ SÉROVÝCH IGE PROTI KRÁLIČÍMU EPITELU (SRSTI).**

Česká Republika

Phadia s.r.o.  
Drahobejlova 1019/27  
190 00 Praha 9  
[milan.nemec@thermofisher.com](mailto:milan.nemec@thermofisher.com)  
+420 220 518 743

**Pracoviště****Telefon****1/ FN Motol**

Ústav imunologie +420 224 435 961  
V úvalu 84, 150 06 Praha 5 +420 224 431 111

**2/ Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně**

Ústav klinické imunologie a alergologie (ÚKIA) +420 543 181 111  
Pekařská 53, 656 91 Brno

**3/ FN Plzeň - areál Lochotín**

Ústav imunologie a alergologie +420 377 103 387  
Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň

**4/ FN Hradec Králové**

Ústav klinické imunologie a alergologie +420 495 833 454  
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

**DODATEK B****ODBĚR VZORKU PLAZMY A POSTUPY EXPEDICE.**

Pro pacienty s podezřením na výskyt neutralizujících protilátek nebo hypersenzitivitu typu III na přípravek Ruconest™ a splňující kritéria specifikovaná ve vzdělávacích materiálech bude testovací souprava k imunologické analýze přípravku Ruconest™ odeslána na požádání a bude obsahovat:

- 8 štítků,
- 2 zkumavky s citrátem,
- 4 kryozkumavky,
- instrukce k odběru vzorků plazmy (uvedeny níže),
- faxové upozornění na odběr vzorků.

---

**INSTRUKCE K ODBĚRU VZORKŮ PLAZMY:**

Před odběrem vzorků krve vyplňte údaje o pacientovi a datum, které je třeba uvést na štítek.

- Naberte 4,5 ml krve do zkumavky s citrátem za použití standardní venepunkce.
- Tuto zkumavku s citrátem označte identifikačním štítkem pacienta ve vodorovném směru, nikoli podélném.
- Vzorek centrifugujte při pokojové teplotě rychlostí 1000 x g (přibližně 2000 ot./m) po dobu 10 – 15 minut, aby se plazma oddělila od červených krvinek.
- Označte kryozkumavky identifikačním štítkem pacienta ve vodorovném směru.
- Odeberte plazmu (supernatant) a přeneste 2 x 0,75 ml plazmy do označených kryozkumavek.
- Vzorky plazmy (2 kryozkumavky x 0,75 ml) co nejdříve zmrazte a uskladněte ve svislé poloze při teplotě rovné nebo nižší než -70 °C
- Podle standardních místních postupů zlikvidujte zbývající plazmu.

**EXPEDICE VZORKŮ PLAZMY:**

Po odeslání faxového upozornění na odběr vzorků vás kontaktuje kurýrní služba, aby se s vámi domluvila na vyzvednutí vzorků.