

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 360 cod (L04AA43-HPN): DCI RAVULIZUMABUM

Hemoglobinuria paroxistică nocturnă (HPN) este o boală clonală a celulelor stem hematopoietice, caracterizată prin hemoliză nonimună, care produce un sindrom anemic cronic, diferite deficiențe de organ și complicații trombotice. HPN este cauzată de mutații somatice la nivelul genei PIGA (Xp22.1), genă care codifică o proteină implicată în biosinteza glycosyl-phosphatidyl-inositol (GPI). Mutația implică o deficiență totală sau parțială a ansamblului de proteine (CD55 și CD59 în special), proteine care sunt atașate la suprafața membranei celulare prin ancora GPI, și au rol în legarea complementului.

Ravulizumabul este un anticorp monoclonal umanizat, de tipul IgG2/4κ (t -MAB), ce conține o regiune de complementaritate murină inclusă într-un cadru format din lanțuri grele și ușoare umane. Ravulizumabul este un inhibitor al cascadei complementului prin legarea cu o afinitate crescută pentru proteina C5, blocarea clivării acesteia în C5a și C5b și prevenirea formării complexului de atac al membranei (MAC).

I. Indicații

Tratamentul pacienților adulți, copii și adolescenți cu o greutate corporală de 10 kg sau mai mult, cu HPN:

- la pacienții cu hemoliză cu simptom(e) clinic(e) sugestiv(e) pentru activitatea crescută a bolii
- la pacienții care sunt stabili clinic după ce au fost tratați cu eculizumab cel puțin în ultimele 6 luni

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

1. Criterii de includere

RAVULIZUMAB este indicat pentru tratarea adulților cu Hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN).

Nu se indica tratamentul cu ravulizumab pentru componenta aplastică a anemiei la pacienții cu HPN, în absența criteriilor de hemoliză.

Pacienții cu indicație de tratament sunt definiți ca adulți, copii și adolescenți cu o greutate corporală de 10 kg sau mai mare, cu diagnostic de hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN) cu hemoliză intravasculară mediată de defecte ale cascadei complementului dovedită prin toate cele trei criterii:

a) Hemoliză intravasculară semnificativă (creșterea LDH $> 1,5$ x nivelul maxim normal, scăderea hemoglobinei, scăderea haptoglobinei, prezența reticulocitozei) cu evidențierea a cel puțin unuia din următoarele criterii:

- Anemie hemolitică semnificativă cu sau fără dependență sau istoric de transfuzii
- Tromboză venoasă sau arterială
- Hipertensiune sau insuficiență pulmonară neexplicată de altă patologie
- Insuficiență renală neexplicată de altă patologie

- Durere abdominală recurentă sau disfagie care necesită spitalizare sau analgezie cu opiacee.

b) Prezența clonei majore leucocitare HPN $\geq 10\%$ identificată prin imunofenotipare prin citometrie în flux conform ghidurilor internaționale (cel puțin două dintre liniile hematopoietice eritrocitară, granulocitară și monocitară utilizând cel puțin markerii FLAER, CD157 pentru monocite și granulocite (ambii markeri obligatoriu), CD59 (pentru eritrocite) cu recomandarea de gate conform ghidurilor.

c) Excluderea altor cauze de hemoliză intravasculară.

2. Criterii de excludere/contraindicații :

- Infirmarea HPN ca și cauză pentru hemoliza intravasculară
- Lipsa criteriilor de anemie semnificativă cu deficit de organ și/sau istoric de transfuzii
- Clona majoră HPN sub 10% (evaluată prin imunofenotipare prin citometrie în flux conform ghidurilor internaționale menționate la criteriile de includere)
- Hipersensibilitate la ravulizumab, proteine murinice sau la oricare dintre excipienții produsului.
- Refuzul vaccinării împotriva *Neisseria meningitidis*
- Tratamentul cu Ravulizumab nu trebuie inițiat la pacienții:
 - cu infecție netratată cu *Neisseria meningitidis*.
 - nevaccinați recent împotriva *Neisseria meningitidis*, cu excepția cazului în care li se administrează tratament antibiotic profilactic adecvat timp de 2 săptămâni după vaccinare

III. Tratament

Obiectivele tratamentului

- Normalizarea parametrilor hematologici (normalizarea LDH/haptoglobinei, normalizarea trombocitelor, corectarea hemoglobinei).
- Prevenirea recăderilor, crizelor de hemoliză, necesarului transfuzional

La inițierea tratamentului consimțământul informat al pacientului (anexa nr 1) este obligatoriu.

Doze și Mod de administrare.

Doze

Ravulizumab trebuie administrat de către personalul medical și sub supravegherea unui medic specializat în abordarea terapeutică a pacienților cu tulburări hematologice, renale, neuromusculare sau neuroinflamatorii. La pacienții care au prezentat o bună toleranță a perfuziilor la clinică, poate fi luată în considerare administrarea perfuziilor la domiciliu. Administrarea perfuziilor la domiciliu trebuie luată în urma evaluării și recomandării medicului curant. Perfuziile la domiciliu trebuie administrate de către un profesionist calificat din domeniul sănătății.

Pentru administrare numai prin perfuzie intravenoasă. Acest medicament trebuie administrat prin intermediul unui filtru de 0,2 μm și nu trebuie administrat sub formă de injecție intravenoasă rapidă sau în bolus. Ravulizumab 300 mg/30 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă nu trebuie amestecat cu Ravulizumab 300 mg/3 ml sau 1100 mg/11 ml concentrate pentru soluție perfuzabilă.

Schema terapeutică recomandată constă într-o doză de încărcare, urmată de doze de întreținere, administrată sub formă de perfuzie intravenoasă. Dozele administrate se bazează pe greutatea corporală a pacientului, așa cum se arată în Tabelul 1. Pentru pacienții adulți (vârsta ≥ 18 ani), dozele de întreținere trebuie administrate la intervale de 8 săptămâni, începând de la 2 săptămâni după administrarea dozei de încărcare.

În cadrul schemei terapeutice, este permisă o modificare a momentului administrării cu ± 7 zile față de ziua programată a perfuziei (cu excepția primei doze de întreținere cu ravulizumab), dar doza ulterioară trebuie administrată conform schemei originale.

Tabelul 1: Schema de doze recomandate pentru ravulizumab, dozele fiind bazate pe greutate pentru pacienți adulți cu greutate corporală mai mare sau egală cu 40 kg Interval greutate corporală (kg)

Interval greutate corporală (kg)	Doză de încărcare (mg)	Doză de întreținere (mg)*	Interval de dozare
≥ 40 până la < 60	2400	3000	La interval de 8 săptămâni
≥ 60 până la < 100	2700	3300	La interval de 8 săptămâni
≥ 100	3000	3600	La interval de 8 săptămâni

*Prima doză de întreținere este administrată la 2 săptămâni după doza de încărcare

Instrucțiunile privind începerea tratamentului la pacienții cărora nu li s-a administrat tratament cu inhibitor al complementului sunt prezentate în Tabelul 2.

Tabelul 2: Instrucțiuni privind începerea tratamentului cu ravulizumab

Grupă de pacienți	Doza de încărcare de ravulizumab intravenos, bazată pe greutate	Timpul până la prima doză de întreținere de ravulizumab intravenos, bazată pe greutate
În prezent, nu urmează tratament cu ravulizumab sau eculizumab	La începutul tratamentului	2 săptămâni după doza de încărcare de ravulizumab intravenos

Dozajul suplimentar în urma tratamentului cu schimb de plasmă (SP), plasmafereză (PF) sau imunoglobulină intravenoasă (Ig i.v.)

S-a demonstrat că tratamentul cu schimb de plasmă (SP), plasmafereză (PF) și imunoglobulină intravenoasă (Ig i.v.) scade concentrațiile serice de ravulizumab. Este necesară o doză suplimentară de ravulizumab în cazul tratamentului cu SP, PF sau Ig i.v. (Tabelul 3).

Tabelul 3: Doza suplimentară de ravulizumab după SP, PF sau Ig i.v.

Interval de greutate corporală (kg)a	Doza de ravulizumab cea mai recentă (mg)	Doza suplimentară (mg) în urma fiecărei intervenții SP sau PF	Doza suplimentară (mg) în urma completării unui ciclu de Ig i.v.
≥ 40 până la < 60	2400	1200	600
	3000	1500	
≥ 60 până la < 100	2700	1500	600
	3300	1800	
≥ 100	3000	1500	600
	3600	1800	
Programarea administrării dozei suplimentare de ravulizumab		În decurs de 4 ore după fiecare intervenție de SP sau PF	În decurs de 4 ore în urma terminării unui ciclu de Ig i.v.

Abrevieri: Ig i.v. = imunoglobulină intravenoasă, kg = kilogram, SP = schimb de plasmă, PF = plasmafereză

Mod de administrare.

Ravulizumab concentrat pentru soluție perfuzabilă se prezintă sub formă de flacoane de 3 ml și 11 ml (100 mg/ml) și trebuie diluat până la o concentrație finală de 50 mg/ml. După diluare, Ravulizumab trebuie administrat intravenos cu pompă de tip seringă sau cu pompă de perfuzie pe o perioadă minimă cuprinsă între 0,17 și 1,3 ore (10 și 75 minute), în funcție de greutatea corporală (vezi Tabelul 4 de mai jos).

Tabelul 4: Rata de administrare a dozei în cazul Ultomiris 300 mg/3 ml și 1100 mg/11 ml concentrate pentru soluție perfuzabilă

Interval de greutate corporală (kg) ^a	Doza de încărcare (mg)	Durata minimă a perfuziei minute (ore)	Doza de întreținere (mg)	Durata minimă a perfuziei minute (ore)
≥ 10 până la < 20 ^b	600	45 (0,8)	600	45 (0,8)
≥ 20 până la < 30 ^b	900	35 (0,6)	2100	75 (1,3)
≥ 30 până la < 40 ^b	1200	31 (0,5)	2700	65 (1,1)
≥ 40 până la < 60	2400	45 (0,8)	3000	55 (0,9)
≥ 60 până la < 100	2700	35 (0,6)	3300	40 (0,7)
≥ 100	3000	25 (0,4)	3600	30 (0,5)

^a Greutatea corporală la momentul tratamentului

^b Numai pentru indicațiile HPN și SHUa.

HPN este o boală cronică și se recomandă continuarea tratamentului cu ravulizumab pe toată durata vieții pacientului, cu excepția cazului în care încetarea tratamentului cu ravulizumab este indicată clinic.

IV. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienții cu HPN cu vârsta de 65 ani și peste. Nu există dovezi care să indice necesitatea precauțiilor speciale pentru tratamentul pacienților vârstnici – deși experiența privind utilizarea ravulizumab la pacienții vârstnici cu HPN în studiile clinice este limitată.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienții cu insuficiență renală

Insuficiență hepatică

Siguranța și eficacitatea ravulizumabului nu au fost studiate la pacienții cu insuficiență hepatică, însă datele farmacocinetice sugerează că nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică.

Infecție meningococică gravă

Din cauza mecanismului său de acțiune, utilizarea ravulizumabului crește susceptibilitatea pacientului la infecție meningococică/sepsis cu meningococ (*Neisseria meningitidis*). Poate să apară boală meningococică cauzată de orice serogrup. Pentru a reduce acest risc de infecție, toți pacienții trebuie vaccinați împotriva infecțiilor meningococice cu cel puțin două săptămâni înainte de începerea tratamentului cu ravulizumab, cu excepția cazului în care riscul de întârziere a terapiei cu ravulizumab depășește riscul de dezvoltare a unei infecții meningococice. Pacienții care încep tratamentul cu ravulizumab mai devreme de 2 săptămâni după administrarea unui vaccin meningococic trebuie să urmeze tratament profilactic antibiotic adecvat în decurs de 2 săptămâni după vaccinare. Vaccinurile împotriva serogrupurilor A, C, Y, W135 și B, dacă sunt disponibile, sunt recomandate pentru prevenirea infecțiilor cu cele mai frecvente serogrupuri meningococice patogene. Pacienții trebuie vaccinați sau revaccinați conform ghidurilor naționale actuale privind vaccinarea. Dacă un

pacient trece de la tratamentul cu eculizumab, medicii trebuie să verifice dacă vaccinarea meningococică este la zi, conform ghidurilor naționale privind vaccinarea.

Vaccinarea poate să nu fie suficientă pentru prevenirea infecției meningococice. Trebuie să se ia în considerare îndrumările oficiale cu privire la utilizarea corespunzătoare a medicamentelor antibacteriene. Au fost raportate cazuri grave sau letale de infecții meningococice/sepsis meningococic la pacienții tratați cu ravulizumab și la pacienții tratați cu alți inhibitori ai complementului terminal. Toți pacienții trebuie să fie monitorizați pentru semne precoce ale infecției meningococice și sepsisului cu meningococ, evaluați imediat ce infecția este suspectată și tratați cu antibiotice adecvate. Pacienții trebuie informați cu privire la aceste semne și simptome și trebuie luate măsuri pentru solicitarea imediată a asistenței medicale. Medicii trebuie să furnizeze pacienților o broșură de informare a pacientului și un card pentru pacient.

Imunizare

Înainte începerii tratamentului cu ravulizumab, este recomandat ca pacienții să înceapă imunizările în conformitate cu ghidurile actuale privind imunizarea.

Vaccinarea poate activa suplimentar complementul. Ca rezultat, pacienții cu boli mediate de complement pot manifesta o accentuare a semnelor și simptomelor bolii de fond. Prin urmare, pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru simptome ale bolii după vaccinarea recomandată.

Pacienții cu vârsta sub 18 ani trebuie vaccinați împotriva infecțiilor cu *Haemophilus influenzae* și pneumococi și trebuie să respecte strict recomandările naționale privind vaccinarea pentru această grupă de vârstă.

Alte infecții sistemice

Tratamentul cu ravulizumab trebuie administrat cu precauție la pacienții cu infecții sistemice active. Ravulizumabul blochează activarea complementului terminal; prin urmare, pacienții pot avea o susceptibilitate crescută la infecții cauzate de specia *Neisseria* și de bacteriile încapsulate. Au fost raportate infecții grave cu specia *Neisseria* (exceptând *Neisseria meningitidis*), inclusiv infecții gonococice diseminate.

Pacienților trebuie să le fie furnizate informațiile din Prospect pentru a le spori gradul de conștientizare privind posibilele infecții grave și semnele și simptomele acestora. Medicii trebuie să sfătuiască pacienții cu privire la prevenirea gonoreei.

Femeile aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul și până la 8 luni după tratament.

Sarcina

Datele clinice provenite din utilizarea ravulizumabului la femeile gravide sunt inexistente.

Nu s-au efectuat studii non-clinice cu ravulizumab privind toxicitatea asupra funcției de reproducere. Au fost desfășurate studii privind toxicitatea asupra funcției de reproducere la șoareci, utilizând molecula surogat murină BB5.1, care au evaluat efectul blocadei C5 asupra aparatului reproducător. În aceste studii nu au fost identificate toxicități asupra funcției de reproducere specifice în asociere cu nicio substanță testată. Este cunoscut faptul că IgG

umane traversează bariera placentară umană și, astfel, este posibil ca ravulizumab să cauzeze inhibarea complementului terminal la nivelul circulației fetale.

Studiile la animale sunt insuficiente pentru evidențierea efectelor toxice asupra funcției de reproducere.

La femeile gravide, utilizarea ravulizumabului poate fi luată în considerare după evaluarea riscurilor și beneficiilor.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă ravulizumab se excretă în laptele uman. Studiile non-clinice privind toxicitatea asupra funcției de reproducere desfășurate la șoareci cu molecula surogat murină BB5.1 nu au identificat nicio reacție adversă pentru pui, ca urmare a consumării laptelui provenit de la femelele tratate.

Nu se poate exclude un risc pentru sugari.

Întrucât multe medicamente și imunoglobuline se excretă în laptele uman și din cauza posibilității apariției reacțiilor adverse grave la sugarii alăptați, alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu ravulizumab și timp de până la 8 luni după tratament.

Fertilitatea

Nu s-au efectuat studii non-clinice specifice cu ravulizumab privind fertilitatea.

Studiile non-clinice privind toxicitatea asupra funcției de reproducere desfășurate la șoareci cu molecula surogat murină (BB5.1) nu au identificat nicio reacție adversă asupra fertilității femelelor sau masculilor tratați.

V. Monitorizarea tratamentului

Se recomandă continuarea tratamentului cu Ravulizumab pe toată durata vieții pacientului, cu excepția cazului în care condițiile clinice impun întreruperea tratamentului cu Ravulizumab. Pacienții cu HPN trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor hemolizei intravasculare, inclusiv prin valorile serice de lactat dehidrogenază (LDH). În cazul unei doze omise, reluați programul regulat cât mai curând posibil. Programul de dozare poate varia ocazional cu ± 7 zile față de ziua programată pentru infuzie (cu excepția primei doze de întreținere a Ravulizumab), dar doza ulterioară ar trebui administrată conform programului original.

Înainte de inițierea tratamentului necesită screening viral pt VHB, VHC, HIV

Înainte de fiecare administrare a tratamentului este necesară evaluarea hemoleucogramei serice, nivelul Reticulocitelor, CRP, LDH, haptoglobina serică, Test Coombs direct și indirect, funcția hepatică, funcția renală, bilirubina Totală și bilirubina indirectă.

VI. Indicații de întrerupere a tratamentului

PNH este o boală cronică și se recomandă continuarea tratamentului cu Ravulizumab pe parcursul vieții pacientului. Dacă pacienții cu PNH trebuie să întrerupă tratamentul cu Ravulizumab, aceștia ar trebui să fie monitorizați atent pentru semne și simptome de hemoliză, identificate prin creșterea LDH, scăderea bruscă a hemoglobinei, sau reapariția

simptomelor cum ar fi oboseala, hemoglobinuria, durerile abdominale, dificultăți de respirație (dispnee), evenimente vasculare adverse majore (inclusiv tromboză), disfagie sau disfuncție erectilă. Monitorizați orice pacient care trebuie să întrerupă Ravulizumab timp de cel puțin 16 săptămâni pentru a detecta hemoliza și alte reacții. Dacă apar semne și simptome de hemoliză după întreruperea tratamentului, inclusiv LDH crescut, luați în considerare reluarea tratamentului cu Ravulizumab.

- Lipsa de complianță la tratament sau la evaluarea periodică;
- Reacții adverse severe la medicament (complicații infecțioase)
- Comorbidități amenințătoare de viață, cu prognostic rezervat;
- Decizia medicului curant, împreună cu pacientul, de a opri terapia
- Decizia unilaterală a pacientului de a opri terapia
- Deși nu există criterii clare de oprire a tratamentului cu ravulizumab, indicația poate fi personalizată în cazul fiecărui pacient în funcție de riscul de recădere, numărul de recăderi anterioare, răspunsul la tratament.

Atentionari legate de întreruperea tratamentului:

- Dacă pacienții cu HPN întrerup tratamentul cu Ravulizumab, aceștia trebuie monitorizați îndeaproape pentru depistarea semnelor și simptomelor hemolizei intravasculare grave. Hemoliza gravă se identifică prin valori serice de LDH mai mari decât valorile anterioare tratamentului, asociate cu oricare dintre următoarele elemente: o scădere absolută mai mare de 25% a mărimii clonei de HPN (în absența diluției datorate transfuziei) în interval de o săptămână sau mai scurt; o valoare a hemoglobinei de <5 g/dl sau o scădere de >4 g/dl în interval de o săptămână sau mai scurt; angină; modificări ale stării mintale; o creștere de 50% a creatininei; sau tromboză.
- Pacienții care întrerup tratamentul cu Ravulizumab trebuie monitorizați timp de minimum 8 săptămâni pentru a se detecta hemoliza gravă sau alte reacții.
- În cazul în care se produce o hemoliză gravă ca urmare a întreruperii tratamentului cu Ravulizumab, se vor avea în vedere următoarele proceduri/tratamente: transfuzie (masă eritrocitară) sau exsanguinotransfuzie dacă eritrocitele HPN reprezintă >50% din totalul eritrocitelor măsurate prin citometrie în flux; tratament anticoagulant; corticosteroizi; sau reluarea tratamentului cu Ravulizumab.

VIII. Prescriptori

Medici din specialitatea hematologie și pediatrie.”

Anexa nr. 1

CONSIMTAMANT INFORMAT PENTRU ADMINISTRAREA TERAPIEI BIOLOGICE DE BLOCARE A COMPLEMENTULUI (RAVULIZUMAB)

INTRODUCERE

Acest consimțământ este adresat adulților care suferă de Hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN). Documentul oferă informații despre Ravulizumab, cum va fi administrat și informații importante de siguranță pe care trebuie cunoscute.

CE ESTE RAVULIZUMAB?

Ravulizumab este un medicament folosit pentru a trata pacienții cu hemoglobinurie paroxistică nocturnă în care sistemul imunitar al complementului are un rol central. Este un tip de anticorp monoclonal uman. Anticorpul este o substanță care în sânge poate lega ținte specifice. Uman se referă la faptul că au fost fabricați pentru a fi cât mai asemănători cu anticorpii umani. Monoclonal înseamnă că toată medicația provine dintr-o singură clonă de anticorp și toate moleculele produse sunt identice.

Hemoglobinuria paroxistică nocturnă (HPN) este o boală clonală a celulelor stem hematopoietice, caracterizată prin hemoliză nonimună, care produce un sindrom anemic cronic, diferite deficiențe de organ și complicații trombotice. Manifestările clinice sunt variabile și includ anemie hemolitică, tromboze ale vaselor de calibru mare și mediu (vene hepatice, abdominale, creier și piele), precum și un deficit moderat până la sever al hematopoiezei, care poate duce la pancitopenie.

În general, anemia se manifestă prin paloare, oboseală și dispnee. Datorită hemolizei intravasculare cronice, se caracterizează prin hemoglobinurie care este evidențiată prin producția de urină închisă la culoare din timpul nopții și dimineața, chiar hemoragică, context în care pacienții pot prezenta și fenomene de insuficiență renală, sindrom icteric. Pacienții prezintă frecvent spasme esofagiene (disfagie) care creează dureri și un disconfort permanent, împiedicând alimentarea și hidratarea, dureri lombare, dispnee ca urmare a sindromului anemic și afectării pulmonare, iar prin creșterea bilirubinei, crize de litiază biliară.

Ravulizumab este un anticorp care leagă una din părțile sistemului complementului și o face inactivă. Astfel Ravulizumab previne/reduce distrugerea vaselor de sânge mici și formarea cheagurilor de sânge, reduce simptomatologia și distrugerea de organe în cadrul acestei afecțiuni. Cum HPN este o boală cronică, Ravulizumab este prevăzut ca tratament pentru termen-lung.

Intrebări frecvente

Care sunt datele de siguranță referitoare la Ravulizumab?

INFORMATII DE SIGURANTA IMPORTANTE

Cum Ravulizumab blochează o parte a sistemului imunitar, crește riscul infecției cu un tip de bacterie, numită *Neisseria meningitidis*. Aceasta poate cauza meningita care este o inflamație puternică a creierului sau infecție severă a sângelui. Aceste infecții necesită îngrijire de specialitate urgentă, deoarece pot fi rapid fatale sau amenințătoare de viață sau pot fi urmate de dizabilități majore.

Este important să înțelegeți măsurile de precauție care trebuie luate pentru a reduce riscul acestor infecții și ceea ce trebuie făcut dacă sunteți îngrijorati că ați putea avea această infecție (vezi mai jos).

Înainte de a începe tratamentul cu Ravulizumab trebuie să fiți vaccinați împotriva infecției meningococice sau să fiți pe tratament profilactic antibiotic. În unele cazuri poate fi necesar tratamentul antibiotic profilactic de lungă durată pentru a reduce riscul infecției cu *Neisseria meningitidis*, până când vaccinul va avea timp să își facă efectul.

Medicul dumneavoastra curant sau asistenta vor avea grija sa primiti vaccinarea anti-meningococica cu cel putin 2 saptamani inaintea primei administrari intravenoase, sau daca nu e posibil, veti primi un antibiotic pentru cel putin 2 saptamani, pentru a reduce riscul infectiei pe durata tratamentului.

Care sunt simptomele care ar trebui sa ma alerteze in timpul tratamentului?

Vaccinarea reduce riscul de a devolta infectia, dar nu elimina riscul complet.

Va trebui sa fiti constienti de semnele si simptomele infectiei si sa informati imediat medicul dumneavoastra curant, daca aveti una din urmatoarele simptome: dureri de cap cu greata si varsaturi, dureri de cap cu gat sau ceafa intepenita, febra, eruptie, confuzie, dureri musculare severe combinate cu simptome de gripa.

Daca nu puteti contacta medicul dumneavoastra, mergeti la departamentul de Urgente si descrieti situatia medicala si terapia primita.

Care sunt pasii pe care ar trebui sa-I urmez inainte de a incepe tratamentul?

Inainte inceperii tratamentului cu Ravulizumab, medicul curant va discuta importanta urmatoarelor aspecte:

- a. Primirea vaccinului impotriva meningitei pentru a reduce riscul infectiei cu bacteria *Neisseria meningitidis*
- b. Intelegerea simptomelor asociate acestei infectii si ceea ce trebuie facut daca sunt prezente simptome
- c. Continuarea si intreruperea tratamentului cu Ravulizumab trebuie sa fie monitorizata cu grija de catre medicul curant

In plus, veti fi monitorizati cu grija, pentru depistarea infectiei meningococice si a altor infectii, pe durata tratamentului.

Cum incep terapia cu Ravulizumab?

Ravulizumab trebuie prescris de catre un medic.

Veti primi un pachet de inceput care contine:

- a. Cardul de siguranta al pacientului: este foarte importanta identificarea rapida si tratarea anumitor tipuri de infectie la pacientii care primesc Ravulizumab; asadar veti primi un Card de siguranta care contine simptomele specifice pe care dumneavoastra trebuie intotdeauna sa le urmariti. Purtati cu dumneavoastra intotdeauna acest card si aratati-l oricarui reprezentant al sistemului medical.
- b. Brosura de informare a pacientului cu HPN
- c. Medicul dumneavoastra va va oferi participarea in Registrul HPN

Cum se administreaza Ravulizumab ?

Ravulizumab este administrat prin injectare intravenoasa, sub forma de perfuzie intravenoasa care dureaza intre 10 si 75 minute. Trebuie preparata si administrata de catre medic sau alta persoana calificata (asistenta medicala) in domeniul sanatatii. Asa cum se intampla cu toate medicamentele administrate intravenos, Ravulizumab poate cauza reactii adverse imediate sau intarziate. Va rugam, contactati medicul daca aceasta se intampla.

Medicul sau asistenta vor avea grija sa primiti vaccinul impotriva infectiei meningococice cu 2 saptamani inaintea primei administrari si in unele cazuri administrarea unui antibiotic specific pentru a reduce riscul infectiei cu Neisseria meningitides.

Dupa fiecare injectare veti fi monitorizati pentru o ora. Vetii observa cu atentie instructiunile date de medicul dumneavoastra.

Care sunt dozele de Ravulizumab folosite?

Este foarte important sa nu lipsiti sau amanati oricare dintre programarile de administrare a tratamentului, in vederea continuarii blocarii eficiente a activarii complementului si a prevenirii/reducerii distrugerii vaselor de sange mici si formarii cheagurilor de sange.

Cat timp trebuie sa iau Ravulizumab?

Deoarece HPN este o boala cronica Ravulizumab este prevazut ca un tratament de durata.

Pacientii care au inceput tratamentul cu Ravulizumab trebuie sa continue sa primeasca aceasta terapie, chiar daca se simt mai bine.

Intreruperea sau incheierea tratamentului cu Ravulizumab poate cauza revenirea simptomelor HPN, dupa oprirea tratamentului cu Ravulizumab.

Toti pacientii care au intrerupt tratamentul cu Ravulizumab au prezentat revenirea semnelor si simptomelor HPN. Nu trebuie sa intrerupeti tratamentul cu Ravulizumab fara sa discutati aceasta cu medicul dumneavoastra.

Schema terapeutică recomandată constă într-o doză de încărcare, urmată de doze de întreținere, administrate sub formă de perfuzie intravenoasă. Dozele administrate se bazează pe greutatea corporală a pacientului. Pentru pacienții adulți (vârsta ≥ 18 ani), dozele de întreținere trebuie administrate la intervale de 8 săptămâni, începând de la 2 săptămâni după administrarea dozei de încărcare.

În cadrul schemei terapeutice, este permisă o modificare a momentului administrării cu ± 7 zile față de ziua programată a perfuziei (cu excepția primei doze de întreținere cu ravulizumab), dar doza ulterioară trebuie administrată conform schemei originale.

Daca planuiti sa opriti tratamentul cu Ravulizumab, inainte trebuie sa vorbiti cu medicul dumneavoastra despre posibilele efecte secundare si riscuri .

Acestea pot fi:

- Urinare scazuta (probleme cu rinichii),
- Confuzie sau schimbare in starea dumneavoastra de alerta.
- Modificare ale testelor de sange: o scadere semnificativa a numarului de trombocite, deoarece ele sunt folosite in formarea cheagurilor de sange, o crestere semnificativa a distrugerii celulelor rosii, sau o crestere a nivelului seric de creatinina (afectare renala acuta)
- Dureri de piept sau angina, scurtarea respiratiei

Sunt si alte consideratii pe care trebuie sa le am in vedere cat primesc Ravulizumab?

Riscurile infectioase

Datorita modului in care Ravulizumab actioneaza in organismul dumneavoastra, acesta trebuie administrat cu precautie, daca aveti o infectie sistematica

Reactii alergice

Ravulizumab contine o proteina care pot cauza reactii alergice la anumiti oameni. Daca prezentati semne si simptome dupa ce ati primit Ravulizumab, adresati-va unui medic. Cu toate acestea, reactiile alergice raportate au fost extrem de rare.

Alte medicatii

Este important sa intelegeti ca anumite medicamente pe care le primiti nu trebuie schimbate fara a va consulta medicul. Va rugam, fiti siguri ca medicul dumneavoastra stie toate medicamentele pe care le luati.

Disfunctii Renale (rinichi) si Hepatice (ficat)

Daca suferiti de insuficienta renala sau hepatica, va rog sa informati medicul inainte de tratament.

Sarcina

Spuneti medicului inaintea inceperii tratamentului cu Ravulizumab daca sunteti insarcinata sau planuiti sa ramaneti insarcinata. Ravulizumab strabate placenta si poate fi regasit in sangele fatului sau nou-nascutului. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul și până la 8 luni după tratament

Alaptarea

Nu se cunoaște dacă ravulizumab se excretă în laptele uman, înastfel ca nu poate fi exclusă posibilitatea ca ravulizumab să treacă în laptele pe care copilul dumneavoastra il primeste si nu se poate exclude un risc pentru sugari.

Întrucât multe medicamente și imunoglobuline se excretă în laptele uman și din cauza posibilității apariției reacțiilor adverse grave la sugarii alăptați, alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu ravulizumab și timp de până la 8 luni după tratament.

Persoanele varstnice

Nu exista date care sa sugereze ca sunt necesare precautii speciale la persoanele varstnice- desi experienta administrarii de ravulizumab la aceasta grupa de varsta este inca limitata.

Efecte adverse

Ravulizumab este in general bine tolerat. Cele mai comune reactii adverse raportate in studiile clinice au fost: dureri de cap, ameteala, greata, febra (pirexie) si infectii la nivelul tractului respirator superior, rinofaringita. Durerile de cap frecvent sunt moderate si nu persista dupa faza initiala de administrare a medicamentului.

Subsemnatul

....., in
calitate de pacient diagnosticat cu HPN, internat in sectia
....., in urma parcurgerii acestor
informatii despre produs (DCI: Ravulizumab) precum si a informatiilor medicale oferite de
medicul curant in Hemoglobinuria paroxistica nocturna, declar pe propria raspundere ca sunt
de acord cu administrarea acestui medicament.

Mentionez ca mi s-au explicat si am inteles riscurile evolutiei in absenta acestui tratament, precum si cele legate de administrarea lui, inclusiv efectele lui adverse, conform rezumatului caracteristicilor produsului Ravulizumab.

Mentionez, de asemenea, ca mi s-a raspuns la toate intrebarile legate de boala si de schema terapeutica si nu am neclaritati.

Am fost informat/a de obligativitatea imunizarii impotriva infectiei meningococice si sunt de acord cu procurarea si efectuarea acestuia in cel mai scurt timp.

Nume și prenume pacient Data
.....

Semnătură pacient

Nume și prenume medic Data
.....

Semnătură medic”