

INFORMACJA O LEKU

SOLIRIS (ekulizumab) – 300 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Skład jakościowy i ilościowy: Eculizumab jest humanizowanym, monoklonalnym przeciwciałem IgG_{2/4κ}, wytwarzanym w linii komórek NS0 techniką rekombinacji DNA. Jedna fiołka 30 ml zawiera 300 mg ekulizumabu (10 mg/ml). Po rozcieńczeniu końcowe stężenie roztworu do infuzji wynosi 5 mg/ml. Substancja pomocnicza o znanym działaniu: sól (5 mmol w fiołce), polisorbat 80 (6,6 mg w fiołce). Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1 w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL).

Postać farmaceutyczna: Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Klarowny, bezbarwny roztwór o pH 7,0 i osmolalności około 290-310 mOsm/kg.

Wskazania do stosowania: Produkt leczniczy Soliris jest wskazany do stosowania u dorosłych i dzieci z:

- Napadową nocną hemoglobinurią (PNH, ang. paroxysmal nocturnal haemoglobinuria). Dowody klinicznych korzyści wykazano u pacjentów z hemolizą z jednym lub kilkoma objawami klinicznymi wskazującymi na dużą aktywność choroby, niezależnie od wcześniejszych przetoczeń lub bez przetoczeń (patrz punkt 5.1 w ChPL);
- Atypowym zespołem hemolityczno–mocznicowym (aHUS, ang. atypical hemolytic uremic syndrome) (patrz punkt 5.1 w ChPL);
- Oporną na leczenie uogólnioną miastenią rzekomoporażną (gMG, ang. generalized myasthenia gravis) u pacjentów w wieku 6 lat i starszych, z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholinowemu (AChR, ang. acetylcholine receptor) (patrz punkt 5.1 w ChPL).

Produkt leczniczy Soliris jest wskazany do stosowania u dorosłych z: •Chorobą ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD, ang. neuromyelitis optica spectrum disorder) u pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciw akwaporynie 4 (AQP4, ang. aquaporin-4) w przypadku rzutowego przebiegu choroby (patrz punkt 5.1 w ChPL).

Dawkowanie i sposób podawania: Produkt leczniczy Soliris musi być podawany przez osobę z fachowego personelu medycznego, pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu pacjentów z zaburzeniami hematologicznymi, zaburzeniami czynności nerek, zaburzeniami nerwowo-mięśniowymi lub zaburzeniami neurozapalnymi. U pacjentów, którzy dobrze tolerują infuzje podawane w placówce medycznej, można rozważyć podawanie wlewu w warunkach domowych. Decyzję o wykonywaniu infuzji w domu pacjenta należy podjąć na podstawie oceny i zalecenia lekarza prowadzącego. Infuzje w warunkach domowych powinien prowadzić wykwalifikowany personel medyczny. *Dawkowanie Napadowa nocna hemoglobinuria (PNH) u osób dorosłych* Schemat dawkowania u dorosłych (w wieku ≥ 18 lat) przy PNH obejmuje 4-tygodniową fazę leczenia początkowego, a następnie fazę leczenia podtrzymującego: •Faza leczenia początkowego: dawka 600 mg produktu Soliris, podawana w infuzji dożylniej trwającej 25–45 minut (35 minut $\pm$ 10 minut), co tydzień przez pierwsze 4 tygodnie. •Faza leczenia podtrzymującego: dawka 900 mg produktu Soliris, podawana w infuzji dożylniej trwającej 25–45 minut (35 minut $\pm$ 10 minut) w piątym tygodniu, a następnie dawka 900 mg podawana w infuzji dożylniej trwającej 25–45 minut (35 minut $\pm$ 10 minut) co 14 dni $\pm$ 2 dni (patrz punkt 5.1 w ChPL). *Atypowy zespół hemolityczno–mocznicowy (aHUS), oporna na leczenie uogólniona miastenia rzekomoporażna (gMG) oraz choroba ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD) u osób dorosłych* Schemat dawkowania w aHUS, opornej na leczenie gMG i NMOSD u dorosłych pacjentów (w wieku ≥ 18 lat) obejmuje czterotygodniową fazę leczenia początkowego, a następnie fazę leczenia podtrzymującego: •Faza leczenia początkowego: dawka 900 mg produktu Soliris, podawana w infuzji dożylniej trwającej 25–45 minut (35 minut $\pm$ 10 minut), co tydzień przez pierwsze 4 tygodnie. •Faza leczenia podtrzymującego: dawka 1200 mg produktu Soliris, podawana w infuzji dożylniej trwającej 25–45 minut (35 minut $\pm$ 10 minut) w piątym tygodniu, a następnie dawka 1200 mg podawana w infuzji dożylniej trwającej 25–45 minut (35 minut $\pm$ 10 minut) co 14 dni $\pm$ 2 dni (patrz punkt 5.1 w ChPL). *Oporna na leczenie gMG* Dostępne dane sugerują, że odpowiedź kliniczną uzyskuje się zwykle przed upływem 12 tygodni leczenia z zastosowaniem produktu leczniczego Soliris. Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjenta, u którego brak jest dowodów na występowanie korzyści terapeutycznej po upływie 12 tygodni. *Dzieci i młodzież z PNH, aHUS lub oporną na leczenie gMG* Dzieci i młodzież z PNH, aHUS lub oporną na leczenie gMG o masie ciała ≥ 40 kg są leczone zgodnie z zaleceniami dotyczącymi dawkowania jak w przypadku pacjentów dorosłych. U dzieci i młodzieży z PNH, aHUS lub oporną na leczenie gMG o masie ciała poniżej 40 kg schemat dawkowania produktu leczniczego Soliris jest następujący:

Masa ciała	Faza leczenia początkowego	Faza leczenia podtrzymującego
Od 30 do <40 kg	600 mg co tydzień przez pierwsze 2 tygodnie	900 mg w 3. tygodniu; następnie 900 mg co 2 tygodnie
Od 20 do <30 kg	600 mg co tydzień przez pierwsze 2 tygodnie	600 mg w 3. tygodniu; następnie 600 mg co 2 tygodnie
Od 10 do <20 kg	600 mg pojedyncza dawka w 1. tygodniu	300 mg w 2. tygodniu; następnie 300 mg co 2 tygodnie
Od 5 do <10 kg	300 mg pojedyncza dawka w 1. tygodniu	300 mg w 2. tygodniu; następnie 300 mg co 3 tygodnie

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania produktu leczniczego Soliris u pacjentów z PNH lub oporną na leczenie gMG o masie ciała poniżej 40 kg. Dawkowanie produktu leczniczego Soliris u pacjentów pediatrycznych z PNH lub oporną na leczenie gMG o masie ciała poniżej 40 kg jest identyczne jak dawkowanie oparte na masie ciała zalecane w przypadku dzieci i młodzieży z aHUS. Na podstawie dostępnych danych farmakokinetycznych (PK) i farmakodynamicznych (PD) dotyczących pacjentów z aHUS i PNH, leczonych produktem Soliris oczekuje się, że oparty na masie ciała schemat dawkowania u dzieci i młodzieży będzie miał podobny profil skuteczności i bezpieczeństwa co u pacjentów dorosłych. Oczekuje się, że oparty na masie ciała schemat dawkowania u pacjentów z oporną na leczenie gMG o masie ciała poniżej 40 kg, również będzie miał podobny profil skuteczności i bezpieczeństwa co u pacjentów dorosłych. Uzupełniające podanie produktu Soliris jest konieczne podczas równoczesnego leczenia z zastosowaniem osocza (plazmafereza, wymiana osocza lub infuzja świeżego, mrożonego osocza), zgodnie z poniższym opisem:

Rodzaj leczenia z zastosowaniem osocza	Ostatnia dawka produktu Soliris	Uzupełniająca dawka produktu Soliris przy każdym leczeniu z zastosowaniem osocza	Czas podania uzupełniającej dawki produktu Soliris
Plazmafereza lub wymiana osocza	300 mg	300 mg na każdą sesję plazmaferezy lub wymiany osocza	W ciągu 60 minut po każdej plazmaferezie lub po wymianie osocza
	≥600 mg	600 mg na każdą sesję plazmaferezy lub wymiany osocza	
Infuzja świeżego, mrożonego osocza	≥300 mg	300 mg na każdą infuzję świeżego, mrożonego osocza	60 minut przed infuzją świeżego, mrożonego osocza

Uzupełniająca dawka produktu Soliris jest wymagana w przypadku jednoczesnego leczenia dożylnym preparatem immunoglobulin (IVIg), zgodnie z poniższym opisem (patrz również punkt 4.5 w ChPL):

Ostatnia dawka produktu Soliris	Uzupełniająca dawka produktu Soliris	Czas podania uzupełniającej dawki produktu Soliris
≥900 mg	600 mg na cykl IVIg	Jak najszybciej po cyklu IVIg
≤600 mg	300 mg na cykl IVIg	

Skrót: IVIg = dożylny preparat immunoglobulin

Monitorowanie leczenia Należy obserwować, czy u pacjentów z aHUS nie występują objawy przedmiotowe i podmiotowe mikroangiopatii zakrzepowej (patrz punkt 4.4 w ChPL. Badania laboratoryjne u pacjentów z aHUS). Zaleca się stosowanie produktu Soliris przez cały okres życia pacjenta, chyba że przerwanie leczenia

jest wskazane ze względów klinicznych (patrz punkt 4.4 w ChPL). *Pacjenci w podeszłym wieku* Produkt leczniczy Soliris można podawać pacjentom w wieku 65 lat i starszym. Dostępne dane nie wskazują na to, aby w leczeniu osób w podeszłym wieku konieczne były szczególne środki ostrożności, choć doświadczenie ze stosowaniem produktu Soliris w tej populacji pacjentów jest wciąż ograniczone. *Niewydolność nerek* Nie jest konieczna modyfikacja dawki u pacjentów z niewydolnością nerek (patrz punkt 5.1 w ChPL). *Niewydolność wątroby* Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Soliris u pacjentów z niewydolnością wątroby. *Dzieci i młodzież* Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Soliris u dzieci w wieku poniżej 6 lat z oporną na leczenie gMG. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Soliris u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat z NMOSD. *Sposób podawania* Nie należy podawać leku we wstrzyknięciu dożylnym ani w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (*bolus*). Produkt leczniczy Soliris należy podawać jedynie w infuzji dożylnej, zgodnie z poniższym opisem. Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6 w ChPL. Rozcieńczony roztwór produktu leczniczego Soliris należy podawać w infuzji dożylnej trwającej 25–45 minut (35 minut $\pm$ 10 minut) w przypadku dorosłych pacjentów oraz 1–4 godzin w przypadku dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, we wlewie grawitacyjnym, za pomocą pompy strzykawkowej lub pompy infuzyjnej. Nie ma konieczności zabezpieczania rozcieńczonego roztworu produktu leczniczego Soliris przed światłem podczas podawania go pacjentowi. Pacjenta należy obserwować przez godzinę po zakończeniu infuzji dożylnej. W razie wystąpienia działania niepożądanego podczas podawania produktu leczniczego Soliris, infuzję dożylną można spowolnić lub przerwać, w zależności od decyzji lekarza. W przypadku spowolnienia infuzji dożylnej całkowity czas podawania leku nie może przekraczać dwóch godzin u dorosłych oraz czterech godzin u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania infuzji w warunkach domowych są ograniczone. Dlatego zaleca się zastosowanie dodatkowych środków ostrożności, takich jak dostępność do możliwości doraźnego leczenia reakcji na wlew lub reakcji anafilaktycznej. Reakcje na infuzję dożylną opisano w punktach 4.4 i 4.8 ChPL.

Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na ekulizumab, białka mysie lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 w ChPL. Nie należy rozpoczynać leczenia produktem Soliris u pacjentów (patrz punkt 4.4 w ChPL): • z niewyleczonym zakażeniem *Neisseria meningitidis*; • którzy nie mają aktualnego szczepienia przeciwko *Neisseria meningitidis* (o ile nie otrzymują zapobiegawczo odpowiednich antybiotyków przez 2 tygodnie po zaszczepieniu).

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania: Identyfikowalność W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu. Nie przypuszcza się, aby produkt leczniczy Soliris miał wpływ na aplastyczną składową niedokrwistość u pacjentów z PNH. Zakażenia meningokokowe Ze względu na mechanizm działania, stosowanie produktu leczniczego Soliris zwiększa podatność pacjentów na zakażenie dwoinkami zapalenia opon mózgowych (*Neisseria meningitidis*). Może wystąpić zakażenie meningokokami jakiegokolwiek grupy serologicznej. W celu zmniejszenia ryzyka zakażenia, każdego pacjenta należy zaszczepić przeciwko zakażeniu meningokokami na co najmniej 2 tygodnie przed podaniem produktu Soliris, chyba że ryzyko wynikające z opóźnienia leczenia produktem leczniczym Soliris przeważa nad ryzykiem rozwinięcia się zakażenia meningokokowego. Pacjentom, u których rozpoczęto leczenie produktem leczniczym Soliris wcześniej niż po 2 tygodniach od momentu podania tetrawalentnej szczepionki przeciwko meningokokom, należy podawać zapobiegawczo odpowiedni antybiotyk przez 2 tygodnie od momentu zaszczepienia. W zapobieganiu zakażeniom często występującymi chorobotwórczymi grupami serologicznymi meningokoków zaleca się szczepionki przeciwko wszystkim dostępnym grupom serologicznym, w tym A, C, Y, W 135 i B. Pacjenci muszą być zaszczepieni i powtórnie zaszczepieni zgodnie z aktualnymi krajowymi wytycznymi w zakresie stosowania szczepionek. Szczepienie może powodować dalszą aktywację dopełniacza, co z kolei może, u pacjentów z chorobami związanymi z zaburzeniami układu dopełniacza, w tym z PNH, aHUS, oporną na leczenie gMG i NMOSD, prowadzić do nasilenia objawów przedmiotowych i podmiotowych choroby podstawowej, takich jak hemoliza (PNH), mikroangiopatia zakrzepowa (aHUS), zaostrzenie MG (oporna na leczenie gMG) lub rzut choroby (NMOSD). W związku z tym, po wykonaniu zalecanego szczepienia pacjentów należy uważnie monitorować pod kątem objawów chorobowych. Szczepienie może nie być wystarczające do uniknięcia zakażenia meningokokowego. Należy zwrócić uwagę na oficjalne zalecenia dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych. U pacjentów leczonych produktem Soliris notowano przypadki

ciężkiego lub śmiertelnego zakażenia meningokokowego. Posocznica jest częstą postacią zakażeń meningokokowych u pacjentów leczonych produktem Soliris (patrz 4.8 w ChPL). Każdego pacjenta należy obserwować w celu wykrycia wczesnych objawów zakażenia meningokokami; jeśli podejrzewa się zakażenie, należy niezwłocznie wykonać badania i w razie konieczności zastosować leczenie odpowiednimi antybiotykami. Pacjenta należy poinformować o tych objawach przedmiotowych i podmiotowych, a także o działaniach, jakie należy podjąć w celu niezwłocznego otrzymania pomocy lekarskiej. Lekarz musi przedyskutować z pacjentem korzyści i zagrożenia wynikające ze stosowania produktu leczniczego Soliris i dostarczyć mu Przewodnik dla pacjenta oraz Kartę dla pacjenta (ich opis można znaleźć w Ulotce dołączonej do opakowania). Inne zakażenia układowe Ze względu na mechanizm działania leku, należy zachować ostrożność podczas podawania produktu Soliris pacjentom z czynnymi zakażeniami układowymi. U pacjentów może występować zwiększona podatność na zakażenia, zwłaszcza na infekcje spowodowane przez bakterie z rodzaju *Neisseria* i bakterie otoczkowe. Zgłaszano ciężkie zakażenia gatunkami z rodzaju *Neisseria* (innymi niż *Neisseria meningitidis*), w tym rozsiane zakażenia gonokokowe. Pacjentom należy udostępnić informacje znajdujące się w Ulotce dołączonej do opakowania w celu zwiększenia ich wiedzy o możliwych ciężkich zakażeniach oraz ich objawach podmiotowych i przedmiotowych. Lekarz powinien poinformować pacjentów o sposobach zapobiegania rzeżączce. Reakcje na infuzję dożylną Podanie produktu leczniczego Soliris może wywołać reakcje na infuzję lub odczyny immunologiczne, które mogą powodować alergię lub reakcje nadwrażliwości (w tym reakcje anafilaktyczne). W badaniach klinicznych u 1 (0,9%) pacjenta z oporną na leczenie gMG wystąpiła reakcja na infuzję dożylną, która spowodowała konieczność przerwania podawania produktu Soliris. U żadnego pacjenta pediatrycznego z PNH, aHUS, oporną na leczenie gMG lub NMOSD nie wystąpiły reakcje na infuzję dożylną, które powodowałyby konieczność przerwania podawania produktu Soliris. W przypadku wystąpienia u pacjenta ciężkich reakcji na infuzję dożylną, należy przerwać podawanie produktu Soliris i zastosować odpowiednie leczenie. Immunogenność We wszystkich badaniach klinicznych u pacjentów leczonych produktem Soliris niezbyt często obserwowano odpowiedź w postaci przeciwciał. W kontrolowanych placebo badaniach dotyczących PNH stwierdzano pojawienie się niewielkiej ilości przeciwciał, z częstością (3,4%) zbliżoną do obserwowanej w przypadku placebo (4,8%). U 3 na 100 (3%) pacjentów z aHUS leczonych produktem Soliris wykryto przeciwciała specyficzne względem produktu Soliris, wykorzystując oznaczenia metodą mostkowania ECL. U 1 na 100 (1%) pacjentów z aHUS stwierdzono słabo dodatni wynik badań na obecność przeciwciał neutralizujących. W kontrolowanym placebo badaniu dotyczącym opornej na leczenie gMG u żadnego (0/62) z pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Soliris nie stwierdzono odpowiedzi w postaci wytwarzania przeciwciał przeciwelekowych w ciągu 26 tygodni aktywnego leczenia, natomiast w badaniu przedłużonym dotyczącym opornej na leczenie gMG ogółem u 3 na 117 (2,6%) pacjentów stwierdzono dodatni wynik na obecność przeciwciał przeciwelekowych ADA (ang. *antidrug antibody*, ADA) w czasie dowolnej wizyty po ocenie początkowej. Dodatkowo wyniki oznaczeń ADA wydawały się mieć charakter przemijający, gdyż nie obserwowano dodatnich mian w czasie kolejnych wizyt, a u pacjentów tych nie stwierdzono wyników klinicznych sugerujących wpływ dodatnich mian ADA. W kontrolowanym placebo badaniu dotyczącym NMOSD u 2 na 95 (2,1%) pacjentów leczonych produktem Soliris stwierdzono odpowiedź w postaci wytwarzania przeciwciał przeciwelekowych po rozpoczęciu badania. U obu pacjentów wynik badania na obecność przeciwciał neutralizujących był ujemny. Próbkę z dodatnim wynikiem na obecność ADA charakteryzowały się niskim mianem, a wynik dodatni miał charakter przemijający. Nie zaobserwowano korelacji pomiędzy powstawaniem przeciwciał a odpowiedzią kliniczną lub zdarzeniami niepożądanymi. Szczepienia Przed rozpoczęciem leczenia produktem Soliris zaleca się rozpoczęcie immunizacji pacjentów z PNH, aHUS, oporną na leczenie gMG i NMOSD, zgodnie z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi immunizacji. Ponadto każdego pacjenta należy zaszczepić przeciwko zakażeniom meningokokami na co najmniej 2 tygodnie przed podaniem produktu leczniczego Soliris, chyba że ryzyko wynikające z opóźnienia leczenia produktem Soliris przeważa nad ryzykiem rozwinienia się zakażenia meningokokowego. Pacjentom, u których rozpoczęto leczenie produktem Soliris wcześniej niż po 2 tygodniach od momentu podania tetrawalentnej szczepionki przeciwko meningokokom, należy podawać zapobiegawczo odpowiedni antybiotyk przez 2 tygodnie od momentu zaszczepienia. W zapobieganiu zakażeniom często występującymi chorobotwórczymi grupami serologicznymi meningokoków zaleca się szczepionki przeciwko wszystkim dostępnym grupom serologicznym, w tym A, C, Y, W 135 i B. Pacjenci muszą być zaszczepieni i powtórnie zaszczepieni zgodnie z aktualnymi krajowymi wytycznymi w zakresie stosowania szczepionek (patrz: Zakażenia meningokokowe). Pacjentów w

wieku poniżej 18 lat należy zaszczepić przeciwko *Haemophilus influenzae* i przeciwko zakażeniom pneumokokami, przy czym w każdej grupie wiekowej należy ściśle stosować się do krajowych zaleceń dotyczących szczepień. Szczepienie może powodować dalszą aktywację dopełniacza, co z kolei może, u pacjentów z chorobami związanymi z zaburzeniami układu dopełniacza, w tym z PNH, aHUS, oporną na leczenie gMG i NMOSD, prowadzić do nasilenia objawów przedmiotowych i podmiotowych choroby podstawowej, takich jak hemoliza (PNH), mikroangiopatia zakrzepowa (aHUS), zaostrzenie MG (oporna na leczenie gMG) lub rzut choroby (NMOSD). W związku z tym po wykonaniu zalecanego szczepienia pacjentów należy uważnie monitorować pod kątem objawów chorobowych. Stosowanie leków przeciwzakrzepowych Leczenie produktem Soliris nie powinno mieć wpływu na stosowanie leków przeciwzakrzepowych. Terapie z zastosowaniem leków immunosupresyjnych i inhibitorów esterazy cholinowej Oporna na leczenie gMG W przypadku zmniejszenia dawki lub odstawienia leków immunosupresyjnych i inhibitorów esterazy cholinowej konieczne jest ściśle monitorowanie pacjentów pod kątem objawów zaostrzenia choroby. Choroby ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego W przypadku zmniejszenia dawki lub odstawienia leków immunosupresyjnych należy ściśle monitorować pacjentów pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych możliwego rzutu NMOSD. Badania laboratoryjne u pacjentów z PNH Pacjentów z PNH należy monitorować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych hemolizy wewnątrznaczyniowej, w tym aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH) w surowicy. Podobnie, pacjentów z PNH leczonych produktem Soliris należy monitorować pod kątem hemolizy wewnątrznaczyniowej mierząc aktywność LDH. Może być konieczne skorygowanie dawki w zakresie zalecanego schematu dawkowania co 14 dni $\pm$ 2 dni w fazie leczenia podtrzymującego (minimalny odstęp między dawkami = 12 dni). Badania laboratoryjne u pacjentów z aHUS Pacjentów z aHUS leczonych produktem Soliris należy monitorować pod kątem zakrzepowej mikroangiopatii mierząc liczbę płytek krwi, aktywność LDH i stężenie kreatyniny w surowicy. Może być konieczne skorygowanie dawki w zakresie zalecanego schematu dawkowania co 14 dni $\pm$ 2 dni w fazie leczenia podtrzymującego (minimalny odstęp między dawkami = 12 dni). Przerwanie leczenia u pacjentów z PNH Należy uważnie obserwować, czy u pacjentów z PNH, którzy przerwą leczenie produktem Soliris, nie występują przedmiotowe i podmiotowe objawy ciężkiej hemolizy wewnątrznaczyniowej. Ciężką hemolizę rozpoznaje się, gdy aktywność LDH w surowicy jest większa niż przed leczeniem i występuje jedno z poniższych zjawisk: bezwzględne zmniejszenie wielkości klonu PNH przekraczające 25% (przy braku rozcieńczenia związanego z przetoczeniem) w ciągu jednego tygodnia lub w czasie krótszym, stężenie hemoglobiny <5 g/dl lub zmniejszenie o >4 g/dl w ciągu tygodnia lub w czasie krótszym, dławica piersiowa, zmiana stanu psychicznego, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy o 50% lub zakrzepica. W celu wykrycia ciężkiej hemolizy i innych reakcji, każdego pacjenta odstawiającego produkt Soliris należy obserwować przez co najmniej 8 tygodni. Jeżeli po odstawieniu produktu Soliris wystąpi ciężka hemoliza, należy rozważyć następujące sposoby postępowania (leczenia): przetoczenie krwi (masy erytrocytarnej) lub transfuzja wymienna, jeżeli odsetek komórek PNH oznaczany metodą cytometrii przepływowej wynosi $>50\%$ wszystkich krwinek czerwonych, podawanie leków przeciwzakrzepowych, stosowanie kortykosteroidów lub ponowne zastosowanie produktu Soliris. W badaniach klinicznych dotyczących PNH 16 pacjentów przerwało leczenie produktem Soliris. Nie zaobserwowano ciężkiej hemolizy. Przerwanie leczenia u pacjentów z aHUS Po przerwaniu leczenia produktem Soliris u niektórych pacjentów już po 4 tygodniach i do 127 tygodni obserwowano powikłania w postaci mikroangiopatii zakrzepowej (TMA). Przerwanie leczenia należy rozważać tylko w przypadkach medycznie uzasadnionych. Podczas badań klinicznych dotyczących aHUS 61 pacjentów (w tym 21 pacjentów pediatrycznych) przerwało leczenie produktem Soliris z medianą okresu obserwacji wynoszącą 24 tygodnie. Po przerwaniu leczenia zaobserwowano 15 powikłań w postaci ciężkiej mikroangiopatii zakrzepowej (TMA) u 12 pacjentów, a 2 powikłania w postaci ciężkiej TMA wystąpiły u dodatkowych 2 pacjentów, u których stosowano zmniejszone dawkowanie produktu leczniczego Soliris, wykraczające poza zarejestrowany schemat dawkowania (patrz punkt 4.2 w ChPL). Powikłania w postaci ciężkiej TMA występowały u pacjentów niezależnie od tego, czy stwierdzono u nich mutację genetyczną, polimorfizm wysokiego ryzyka lub autoprzeciwciała. U tych pacjentów wystąpiły dodatkowe ciężkie powikłania, w tym ciężkie pogorszenie czynności nerek, hospitalizacja związana z chorobą i progresja do schyłkowej niewydolności nerek, wymagającej dializowania. U jednego pacjenta nastąpiła progresja do schyłkowej niewydolności nerek pomimo wznowienia leczenia produktem Soliris po jego odstawieniu. Należy uważnie obserwować, czy u pacjentów z aHUS, którzy przerwą leczenie produktem Soliris, nie występują

przedmiotowe i podmiotowe objawy ciężkiej zakrzepowej mikroangiopatii. Monitorowanie może okazać się niewystarczające dla prognozowania ciężkich mikroangiopatii zakrzepowych lub im zapobiegania u pacjentów z aHUS po przerwaniu leczenia produktem Soliris. Wystąpienie powikłań w postaci ciężkiej mikroangiopatii zakrzepowej po przerwaniu leczenia można stwierdzić na podstawie (i) zmiany jakiegokolwiek dwóch lub powtarzającej się zmiany któregoś z następujących parametrów: zmniejszenie liczby płytek krwi o co najmniej 25% w porównaniu do stanu początkowego lub maksymalnej liczby płytek krwi podczas leczenia produktem Soliris, lub zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy o co najmniej 25% w porównaniu do stanu początkowego lub minimum obserwowanego podczas leczenia produktem Soliris; lub zwiększenie aktywności LDH o co najmniej 25% w porównaniu do stanu początkowego lub minimum obserwowanego podczas leczenia produktem Soliris; lub (ii) któregoś z następujących: zmiana stanu psychicznego lub drgawki; dławica piersiowa lub duszności; lub zakrzepica. Jeżeli po przerwaniu leczenia produktem Soliris wystąpi powikłanie w postaci ciężkiej zakrzepowej mikroangiopatii, należy rozważyć: ponowne zastosowanie leczenia produktem Soliris, podtrzymujące leczenie z zastosowaniem osocza lub odpowiednie dla danego narządu metody podtrzymujące, w tym podtrzymywanie czynności nerek za pomocą dializ, czynności oddechowych za pomocą mechanicznej wentylacji lub podawania leków przeciwzakrzepowych. Przerwanie leczenia u pacjentów z oporną na leczenie gMG Stosowanie produktu Soliris w opornej na leczenie gMG badano tylko w warunkach długotrwałego podawania. Pacjentów, którzy przerwą leczenie produktem Soliris, należy uważnie monitorować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych zaostrzenia choroby. Przerwanie leczenia u pacjentów z NMOSD Stosowanie produktu Soliris w NMOSD badano tylko w warunkach długotrwałego podawania, a skutki przerwania leczenia produktem Soliris nie zostały opisane. Pacjentów, którzy przerwą leczenie produktem Soliris, należy uważnie monitorować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych możliwego rzutu NMOSD. Materiały edukacyjne Każdy lekarz, który zamierza przepisać produkt leczniczy Soliris, musi upewnić się, że zna wytyczne dla fachowego personelu medycznego dotyczące przepisywania. Lekarz musi przedyskutować z pacjentem korzyści i zagrożenia wynikające ze stosowania produktu leczniczego Soliris i dostarczyć mu Przewodnik dla pacjenta oraz Kartę dla pacjenta. Należy pouczyć pacjenta, że w razie wystąpienia gorączki, bólu głowy przebiegającego z gorączką i (lub) sztywnością karku lub wrażliwością na światło, należy natychmiast zwrócić się do lekarza, ponieważ objawy te mogą wskazywać na zakażenie meningokokami. Substancje pomocnicze o znanym działaniu Sód Po rozcieńczeniu roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań produkt leczniczy zawiera 0,88 g sodu w 240 ml roztworu przy dawce maksymalnej, co odpowiada 44,0% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych. Po rozcieńczeniu roztworem chlorku sodu 4,5 mg/ml (0,45%) do wstrzykiwań produkt leczniczy zawiera 0,67 g sodu w 240 ml roztworu przy dawce maksymalnej, co odpowiada 33,5% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych. Polisorbat 80 Ten produkt leczniczy zawiera 6,6 mg polisorbatu 80 w każdej fiole (fiołka 30 ml), co odpowiada ilości 0,66 mg/kg mc. lub mniejszej przy maksymalnej dawce w przypadku pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży o masie ciała powyżej 10 kg oraz odpowiada ilości 1,32 mg/kg mc. lub mniejszej przy maksymalnej dawce w przypadku dzieci i młodzieży o masie ciała od 5 do <10 kg. Polisorбаты mogą powodować reakcje alergiczne.

Działania niepożądane: Podsumowanie profilu bezpieczeństwa Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa uzyskano z 33 zakończonych badań klinicznych, które obejmowały 1555 pacjentów poddanych ekspozycji na ekulizumab w populacjach osób z chorobami związanymi z zaburzeniami układu dopełniacza, w tym z PNH, aHUS, oporną na leczenie gMG i NMOSD. Najczęstszym działaniem niepożądanym był ból głowy (występujący głównie w początkowej fazie dawkowania), a najcięższym działaniem niepożądanym było zakażenie meningokokowe. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych W Tabeli 1 podano działania niepożądane odnotowane na podstawie spontanicznych zgłoszeń oraz zakończonych badań klinicznych ekulizumabu, w tym dotyczących PNH, aHUS, opornej na leczenie gMG i NMOSD. Działania niepożądane, zgłaszane bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$) lub częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych) po podaniu ekulizumabu, są wymienione według klasyfikacji układów i narządów oraz z uwzględnieniem preferowanych terminów. W każdej grupie działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającym się stopniem ciężkości.

Tabela 1. Działania niepożądane odnotowane w badaniach klinicznych ekulizumabu, w tym u pacjentów z PNH, aHUS, oporną na leczenie gMG i NMOSD, jak również działania niepożądane zgłoszone po dopuszczeniu do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000)	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		zapalenie płuc, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie nosa i gardła, zakażenie dróg moczowych, opryszczka wargowa	zakażenie meningokokami ^b , posocznica, wstrząs septyczny, zapalenie otrzewnej, zakażenie dolnych dróg oddechowych, zakażenie grzybicze, zakażenia wirusowe, ropień ^a , zapalenie tkanki łącznej, grypa, zakażenia układu pokarmowego, zapalenie pęcherza moczowego, zakażenie, zapalenie zatok, zapalenie dziąseł	zakażenie grzybicze wywołane przez <i>Aspergillus</i> ^c , bakteryjne zapalenie stawów ^c , rzeżączkowe zakażenie układu moczowo-płciowego, zakażenie wywołane przez <i>Haemophilus</i> , liszajec	
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)				czerniak złośliwy, zespół mielodysplastyczny	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		leukopenia, niedokrwistość	małopłytkowość, limfopenia	hemoliza*, nieprawidłowy czynnik krzepnięcia, aglutynacja czerwonych krwinek, koagulopatia	
Zaburzenia układu immunologicznego			reakcja anafilaktyczna, nadwrażliwość		

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbýt często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000)	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia endokrynologiczne				choroba Gravesa	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			osłabione łaknienie		
Zaburzenia psychiczne		bezsenność	depresja, niepokój, zmiany nastroju, zaburzenia snu	niezwykłe sny	
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	zawroty głowy	zaburzenia czucia, drżenia, zaburzenia smaku, omdlenia		
Zaburzenia oka			niewyraźne widzenie	podrażnienie spojówek	
Zaburzenia ucha i błędnika			szumy uszne, zawroty głowy		
Zaburzenia serca			kołatanie serca		
Zaburzenia naczyniowe		nadciśnienie	nadciśnienie złośliwe, niedociśnienie, uderzenie gorąca, zaburzenia żyłne	krwiaki	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		kaszel, ból gardła i krtani	duszność, krwawienie z nosa, podrażnienie gardła, przekrwienie błony śluzowej nosa, wodnisty katar		
Zaburzenia żołądka i jelit		biegunka, wymioty, nudności, ból brzucha	zaparcia, niestrawność, wzdęcia brzucha	refluks żołądkowo-przełykowy, bóle dziąseł	

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000)	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności gammaglutamylotransferazy	żółtaczka	uszkodzenie wątroby ^d
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wysypka, świąd, łysienie	pokrzywka, rumień, wybroczyny, nadmierna potliwość, suchość skóry, zapalenie skóry	odbarwienie skóry	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		bóle stawów, bóle mięśni, bóle kończyn	kurcze mięśni, bóle kości, bóle pleców, bóle szyi	szczękościsk, obrzęk stawów	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			zaburzenie czynności nerek, bolesne lub utrudnione oddawanie moczu, krwimocz		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			samoistna erekcja prącia	zaburzenia miesiączkowania	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		gorączka, zmęczenie, dolegliwości grypopodobne	obrzęk, dolegliwości w obrębie klatki piersiowej, astenia, ból w obrębie klatki piersiowej, ból w miejscu infuzji, dreszcze	wynaczynienie, zaburzenia czucia w miejscu infuzji, uczucie gorąca	

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000)	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Badania diagnostyczne			zmniejszenie hematokrytu, zmniejszenie stężenia hemoglobiny	dodatni odczyn Coombsa ^c	
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		reakcja związana z infuzją			

Uwzględnione badania: astma (C07-002), aHUS (C08-002, C08-003, C10-003, C10-004), zapalenie skórno-mięśniowe (C99-006), oporna na leczenie gMG (C08-001, ECU-MG-301, ECU-MG-302, ECU-MG-303), choroba ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD) (ECU-NMO-301, ECU-NMO-302), IMG (C99-004, E99-004), PNH (C02-001, C04-001, C04-002, C06-002, C07-001, E02-001, E05-001, E07-001, M07-005, X03-001, X03-001A), łuszczyca (C99-007), RZS (C01-004, C97-001, C99-001, E01-004, E99-001), STEC-HUS (C11-001), SLE (C97-002). MedDRA wersja 26.1.

*Patrz punkt: Opis wybranych działań niepożądanych.

^a Ropień obejmuje następujące grupy preferowanych terminów: ropień kończyny, ropień okrężnicy, ropień nerki, ropień podskórny, ropień zęba, ropień wątroby, ropień okołoodbytniczy, ropień odbytnicy.

^b Zakażenie meningokokami obejmuje następujące grupy preferowanych terminów: zakażenie meningokokami, posocznica meningokokowa, meningokokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych.

^c Działania niepożądane zgłoszone po wprowadzeniu do obrotu.

^d Częstość nie może być określona na podstawie danych dostępnych po wprowadzeniu do obrotu.

Opis wybranych działań niepożądanych We wszystkich badaniach klinicznych najcięższym działaniem niepożądanym była posocznica meningokokowa, która jest częstą postacią zakażeń meningokokowych u pacjentów leczonych produktem Soliris (patrz punkt 4.4 w ChPL). Zgłaszano przypadki zakażeń innymi gatunkami z rodzaju *Neisseria*, w tym posocznicę wywołaną przez *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria sicca/subflava*, nieokreślone gatunki z rodzaju *Neisseria*. Przeciwciała wobec produktu leczniczego Soliris wykryto u 2% pacjentów z PNH, z wykorzystaniem testu ELISA, u 3% pacjentów z aHUS i u 2% pacjentów z NMOSD z wykorzystaniem metody mostkowania ECL. W kontrolowanych placebo badaniach dotyczących opornej na leczenie gMG nie obserwowano przypadków powstawania przeciwciał przeciwleukowych. Podobnie jak w przypadku wszystkich białek istnieje możliwość działania immunogennego. Zgłaszane w badaniach klinicznych dotyczących PNH przypadki hemolizy były związane z pominięciem lub opóźnieniem przyjęcia dawki produktu leczniczego Soliris (patrz również punkt 4.4 w ChPL). Zgłaszane w badaniach klinicznych dotyczących aHUS przypadki powikłań w postaci zakrzepowej mikroangiopatii były związane z pominięciem lub opóźnieniem przyjęcia dawki produktu leczniczego Soliris (patrz również punkt 4.4 w ChPL). **Dzieci i młodzieź** Profil bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży z PNH (w wieku od 11 do poniżej 18 lat) włączonych do badania M07-005 dotyczącego populacji pediatrycznej z PNH był podobny do profilu obserwowanego u pacjentów dorosłych z PNH. Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym u dzieci i młodzieży był ból głowy. U dzieci i młodzieży z aHUS (w wieku od 2 miesięcy do poniżej 18 lat) włączonych do badań C08-002, C08-003, C09-001r oraz C10-003 dotyczących aHUS, profil bezpieczeństwa wydawał się podobny do obserwowanego u pacjentów dorosłych z aHUS. Profil bezpieczeństwa dla różnych podgrup wiekowych dzieci i młodzieży wydaje się być podobny. U dzieci i młodzieży z oporną na leczenie gMG (w wieku od 12 do poniżej 18 lat), włączonych do badania ECU-MG-303, profil bezpieczeństwa wydawał się podobny do obserwowanego u pacjentów dorosłych z oporną na leczenie gMG. **Pacjenci w podeszłym wieku** Ogółem, nie stwierdzono różnic w zakresie bezpieczeństwa stosowania między pacjentami w podeszłym wieku (≥65 lat) a młodszymi pacjentami (<65 lat) cierpiącymi na oporną na leczenie gMG (patrz punkt 5.1 w ChPL). **Pacjenci z innymi**

chorobami Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania z innych badań klinicznych Uzupełniające dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania uzyskano w 12 zakończonych badaniach klinicznych, w których uczestniczyło łącznie 934 pacjentów otrzymujących ekulizumab, w innych populacjach osób z chorobami innymi niż PNH, aHUS, oporna na leczenie gMG lub NMOSD. U jednego niezaszczepionego pacjenta z meningokokowym zapaleniem opon mózgowych rozpoznano idiopatyczną glomerulonefropatię błonową. Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów z chorobami innymi niż PNH, aHUS, oporna na leczenie gMG lub NMOSD były podobne do tych, które zgłaszano u pacjentów z PNH, aHUS, oporną na leczenie gMG lub NMOSD (patrz tabela 1 powyżej). W tych badaniach klinicznych nie zaobserwowano występowania specyficznych działań niepożądanych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem: Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, PL-02 222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Podmiot odpowiedzialny: Alexion Europe SAS, 103-105 rue Anatole France, 92300 Levallois-Perret, Francja

Pozwolenie wydane przez Komisję Europejską numer: EU/1/07/393/001

Kategoria dostępności: Rpz – Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania

Przed zastosowaniem należy zapoznać się z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.

Dodatkowe informacje dostępne na życzenie: AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o., ul. Postępu 14, 02-676 Warszawa, tel. +48 22 245 73 00, fax. +48 22 485 30 07, www.astrazeneca.pl