

INFORMACJA O LEKU

ULTOMIRIS (rawulizumab) – 300 mg/3 ml, 1100 mg/11 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Skład jakościowy i ilościowy: Produkt leczniczy Ultomiris to postać rawulizumabu wytwarzanego w hodowli komórek jajnika chomika chińskiego (ang. *Chinese hamster ovary*, CHO) drogą rekombinacji DNA. Każda fiolka o pojemności 3 ml zawiera 300 mg rawulizumabu (100 mg/ml). Po rozcieńczeniu końcowe stężenie roztworu do infuzji wynosi 50 mg/ml. Każda fiolka o pojemności 11 ml zawiera 1100 mg rawulizumabu (100 mg/ml). Po rozcieńczeniu końcowe stężenie roztworu do infuzji wynosi 50 mg/ml. *Substancje pomocnicze o znanym działaniu:* Sód (4,6 mg na fiolkę o pojemności 3 ml, 16,8 mg na fiolkę o pojemności 11 ml), polisorbat 80 (1,5 mg na fiolkę o pojemności 3 ml; 5,5 mg na fiolkę o pojemności 11 ml). Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1 w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL).

Postać farmaceutyczna: Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy).

Przejrzysty roztwór, bezbarwny do żółtawego, o pH 7,4 i osmolalności około 250 – 350 mOsm/kg.

Wskazania do stosowania: Napadowa nocna hemoglobinuria (ang. *paroxysmal nocturnal haemoglobinuria*, PNH) Produkt leczniczy Ultomiris jest wskazany do stosowania w leczeniu pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży o masie ciała 10 kg lub większej z PNH: •u pacjentów z hemolizą i jednym lub kilkoma objawami klinicznymi wskazującymi na dużą aktywność choroby; •u pacjentów, którzy są klinicznie stabilni po otrzymywaniu leczenia ekulizumabem przez co najmniej 6 ostatnich miesięcy. Atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy (ang. *atypical haemolytic uremic syndrome*, aHUS) Produkt leczniczy Ultomiris jest wskazany do stosowania w leczeniu pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży o masie ciała co najmniej 10 kg z aHUS, którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorami układu dopełniacza lub u których stosowano ekulizumab przez co najmniej 3 miesiące i wykazano odpowiedź na ekulizumab. Uogólniona miastenia (ang. *generalised myasthenia gravis*, gMG) Produkt leczniczy Ultomiris jest wskazany do stosowania jako terapia dodatkowa do standardowego leczenia dorosłych pacjentów z gMG, u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholino (ang. *anti-acetylcholine receptor*, AChR). Choroba ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (ang. *neuromyelitis optica spectrum disorder*, NMOSD) Produkt leczniczy Ultomiris jest wskazany do stosowania w leczeniu pacjentów dorosłych z NMOSD z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciw akwaporynie 4 (ang. *aquaporin-4*, AQP4) (patrz punkt 5.1 w ChPL).

Dawkowanie i sposób podawania: Rawulizumab musi być podawany przez osobę z fachowego personelu medycznego, pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu pacjentów z zaburzeniami hematologicznymi, zaburzeniami 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 wykonywać wykwalifikowany personel medyczny. Dawkowanie Dorośli pacjenci z PNH, aHUS, gMG lub NMOSD Zalecany schemat dawkowania obejmuje podanie dawki nasycającej drogą infuzji dożylną, a następnie podawanie tą samą drogą dawek podtrzymujących. Podawane dawki należy określić w oparciu o masę ciała pacjenta, w sposób przedstawiony w Tabeli 1. U dorosłych pacjentów (w wieku ≥ 18 lat) dawki podtrzymujące należy podawać co 8 tygodni, rozpoczynając po 2 tygodniach od podania dawki nasycającej. Dozwolone są sporadyczne odstępstwa od schematu dawkowania o ± 7 dni względem zaplanowanego dnia infuzji (z wyjątkiem pierwszej dawki podtrzymującej rawulizumabu), lecz kolejna dawka powinna zostać podana zgodnie z pierwotnym schematem.

Tabela 1. Schemat dawkowania rawulizumabu w oparciu o masę ciała u dorosłych z masą ciała 40 kg lub większą

Zakres masy ciała (kg)	Dawka nasycająca (mg)	Dawka podtrzymująca (mg)*	Odstęp między dawkami
od ≥ 40 do < 60	2400	3000	Co 8 tygodni
od ≥ 60 do < 100	2700	3300	Co 8 tygodni
≥ 100	3000	3600	Co 8 tygodni

* Pierwszą dawkę podtrzymującą podaje się 2 tygodnie po dawce nasycającej.

Instrukcje dotyczące rozpoczynania leczenia u pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorami układu dopełniacza lub którzy przechodzą z leczenia ekulizumabem, znajdują się w Tabeli 2.

Tabela 2. Instrukcje dotyczące rozpoczynania leczenia rawulizumabem

Populacja	Dawka nasycająca rawulizumabu w oparciu o masę ciała	Czas podania pierwszej dawki podtrzymującej rawulizumabu w oparciu o masę ciała
Pacjenci obecnie nieleczeni rawulizumabem lub ekulizumabem	Na początku leczenia	2 tygodnie po dawce nasycającej rawulizumabu
Pacjenci obecnie leczeni ekulizumabem	W porze przyjęcia następnej zaplanowanej dawki ekulizumabu	2 tygodnie po dawce nasycającej rawulizumabu

Dzieci i młodzież z PNH lub aHUS Dzieci i młodzież o masie ciała ≥ 40 kg Tych pacjentów należy leczyć zgodnie z zaleceniami dawkowania dla osób dorosłych (patrz Tabela 1). Dzieci i młodzież o masie ciała od ≥ 10 kg do < 40 kg Dawki zależne od masy ciała i odstępy między dawkami stosowane u dzieci i młodzieży o masie ciała od ≥ 10 kg do < 40 kg przedstawiono w Tabeli 3. U pacjentów zmieniających leczenie ekulizumabem na leczenie rawulizumabem dawkę nasycającą rawulizumabu należy podać 2 tygodnie po ostatnim wlewie ekulizumabu, a następnie podawać dawki podtrzymujące zgodnie ze schematem dawkowania opartym na masie ciała przedstawionym w Tabeli 3, rozpoczynając 2 tygodnie po podaniu dawki nasycającej.

Tabela 3.1 Schemat dawkowania rawulizumabu w oparciu o masę ciała u dzieci i młodzieży z PNH lub aHUS o masie ciała poniżej 40 kg

Zakres masy ciała (kg)	Dawka nasycająca (mg)	Dawka podtrzymująca (mg)*	Odstęp między dawkami
od ≥ 10 do < 20	600	600	Co 4 tygodnie
od ≥ 20 do < 30	900	2100	Co 8 tygodni
od ≥ 30 do < 40	1200	2700	Co 8 tygodni

* Pierwszą dawkę podtrzymującą podaje się 2 tygodnie po dawce nasycającej.

Rawulizumabu nie badano u dzieci i młodzieży z PNH o masie ciała poniżej 30 kg. Zalecane dawkowanie w przypadku tych pacjentów jest oparte na dawkowaniu stosowanym u dzieci i młodzieży z aHUS, na podstawie danych farmakokinetycznych i farmakodynamicznych (PK/PD) dostępnych dla pacjentów z aHUS i PNH leczonych rawulizumabem. PNH to choroba przewlekła, dlatego zaleca się stosowanie rawulizumabu przez cały okres życia pacjenta, chyba że przerwanie leczenia jest wskazane ze względów klinicznych (patrz punkt 4.4 w ChPL). W przypadku aHUS leczenie rawulizumabem w celu zniesienia objawów mikroangiopatii zakrzepowej (ang. *thrombotic microangiopathy*, TMA) powinno trwać minimum 6 miesięcy, po czym długość leczenia należy rozważyć indywidualnie dla każdego pacjenta. Pacjenci narażeni na wyższe ryzyko nawrotu TMA stwierdzone przez lekarza prowadzącego leczenie (lub w razie wskazań klinicznych) mogą wymagać przewlekłego leczenia (patrz punkt 4.4 w ChPL). U pacjentów dorosłych z gMG lub NMOSD leczenie rawulizumabem badano wyłącznie w przypadku podawania przewlekłego (patrz punkt 4.4 w ChPL). Rawulizumabu nie badano u pacjentów z gMG klasy V wg MGFA. *Dawkowanie uzupełniające po leczeniu z zastosowaniem wymiany osocza (ang. plasma exchange, PE), plazmaferezy (ang. plasmapheresis, PP) lub dożylnego preparatu immunoglobulin (ang. intravenous immunoglobulin, IVIg)* Wykazano, że wymiana osocza (PE), plazmafereza (PP) i dożylny preparat immunoglobulin (IVIg) zmniejszają stężenie rawulizumabu w surowicy. W przypadku PE, PP lub IVIg wymagana jest uzupełniająca dawka rawulizumabu (Tabela 4).

Tabela 4. Uzupełniająca dawka rawulizumabu po PP, PE lub IVIg

Zakres masy ciała (kg)	Ostatnia dawka rawulizumabu (mg)	Dawka uzupełniająca (mg) po każdym zabiegu PE lub PP	Dawka uzupełniająca (mg) po zakończeniu cyklu IVIg
od ≥ 40 do < 60	2400	1200	600
	3000	1500	
od ≥ 60 do < 100	2700	1500	600
	3300	1800	
≥ 100	3000	1500	600
	3600	1800	
Czas podania uzupełniającej dawki rawulizumabu		W ciągu 4 godzin po każdym zabiegu PE lub PP	W ciągu 4 godzin po zakończeniu cyklu IVIg

Skróty: IVIg = dożylny preparat immunoglobulin, kg = kilogram, PE = wymiana osocza, PP = plazmafereza

Szczególne grupy pacjentów *Osoby w podeszłym wieku* Nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów z PNH, aHUS, gMG lub NMOSD w wieku 65 lat i powyżej. Nie ma danych wskazujących na konieczność stosowania specjalnych środków ostrożności w przypadku leczenia osób w podeszłym wieku, jednak doświadczenie ze stosowania rawulizumabu w badaniach klinicznych w grupie pacjentów w podeszłym wieku z PNH, aHUS lub NMOSD jest ograniczone. *Zaburzenia czynności nerek* Nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2 w ChPL). *Zaburzenia czynności wątroby* Nie przeprowadzono badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności rawulizumabu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, jednak dane farmakokinetyczne sugerują brak konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Dzieci i młodzież Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności rawulizumabu u dzieci i młodzieży z PNH lub aHUS o masie ciała poniżej 10 kg. Aktualne dane przedstawiono w punkcie 4.8 w ChPL, ale nie jest możliwe sformułowanie zaleceń. Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności rawulizumabu u dzieci i młodzieży z gMG ani NMOSD. Dane nie są dostępne. Sposób podawania Wyłącznie do infuzji dożylniej. Produkt leczniczy należy podawać przez filtr o średnicy porów $0,2 \mu\text{m}$ i nie należy go podawać we wstrzyknięciu dożylnym ani w szybkim wstrzyknięciu (bolus). Po podaniu produktu leczniczego Ultomiris należy przepłukać całą linię 0,9% roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań zgodnym z USP. Ultomiris koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji jest dostarczany w fiolkach o pojemności 3 ml i 11 ml i konieczne jest jego rozcieńczenie do końcowego stężenia 50 mg/ml. Po rozcieńczeniu produkt leczniczy Ultomiris należy podawać drogą infuzji dożylniej za pomocą pompy strzykawkowej lub pompy infuzyjnej. Minimalny czas infuzji wynosi od 0,17 do 1,3 godziny (od 10 do 75 minut) w zależności od masy ciała (patrz Tabela 5 i Tabela 6 poniżej).

Tabela 5. Szybkość podawania dawek produktu leczniczego Ultomiris

Zakres masy ciała (kg) ^a	Dawka nasycająca (mg)	Minimalny czas trwania infuzji minuty (godziny)	Dawka podtrzymująca (mg)	Minimalny czas trwania infuzji minuty (godziny)
od ≥ 10 do $< 20^b$	600	45 (0,8)	600	45 (0,8)
od ≥ 20 do $< 30^b$	900	35 (0,6)	2100	75 (1,3)
od ≥ 30 do $< 40^b$	1200	31 (0,5)	2700	65 (1,1)
od ≥ 40 do < 60	2400	45 (0,8)	3000	55 (0,9)
od ≥ 60 do < 100	2700	35 (0,6)	3300	40 (0,7)
≥ 100	3000	25 (0,4)	3600	30 (0,5)

^a Masa ciała w czasie leczenia.

^b Wyłącznie dla wskazań PNH i aHUS.

Tabela 6. Szybkość podawania uzupełniających dawek produktu leczniczego Ultomiris

Zakres masy ciała (kg) ^a	Dawka uzupełniająca ^b (mg)	Minimalny czas trwania infuzji minuty (godziny)
od ≥40 do <60	600	15 (0,25)
	1200	25 (0,42)
	1500	30 (0,50)
od ≥60 do <100	600	12 (0,20)
	1500	22 (0,36)
	1800	25 (0,42)
≥100	600	10 (0,17)
	1500	15 (0,25)
	1800	17 (0,28)

^a Masa ciała w czasie leczenia.

^b Dobór uzupełniającej dawki rawulizumabu – patrz Tabela 4.

Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6 w ChPL.

Przeciwwskazania: •Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL. •Pacjenci z niewyleczonym zakażeniem *Neisseria meningitidis* w momencie rozpoczęcia leczenia (patrz punkt 4.4 w ChPL). •Pacjenci niemający aktualnego szczepienia przeciwko *Neisseria meningitidis*, chyba że będą otrzymywać zapobiegawczo odpowiednie antybiotyki przez 2 tygodnie po zaszczepieniu (patrz punkt 4.4 w ChPL).

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania: Identyfikowalność W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu. Ciężkie zakażenie meningokokowe Ze względu na mechanizm działania rawulizumabu jego stosowanie zwiększa podatność pacjenta na zakażenie meningokokowe/posocznice meningokokową (wywołane przez *Neisseria meningitidis*). Możliwe jest wystąpienie choroby meningokokowej wywołanej przez dowolną grupę serologiczną (patrz punkt 4.8 w ChPL). W celu zmniejszenia ryzyka zakażenia konieczne jest zaszczepienie wszystkich pacjentów przeciwko zakażeniom meningokokowym na co najmniej 2 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia rawulizumabem, chyba że ryzyko związane z opóźnieniem leczenia rawulizumabem przeważa nad ryzykiem związanym z wystąpieniem zakażenia meningokokowego. Pacjentom, u których rozpoczęto leczenie rawulizumabem wcześniej niż po 2 tygodniach od momentu zaszczepienia przeciwko meningokokom, należy podawać zapobiegawczo odpowiednie antybiotyki 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. Jeśli u pacjenta dokonywana jest zmiana leczenia z ekulizumabu, lekarz powinien sprawdzić, czy pacjent ma aktualne szczepienie przeciwko meningokokom według krajowych wytycznych w zakresie stosowania szczepionek. Szczepienie może nie być wystarczające do uniknięcia zakażenia meningokokowego. Należy przestrzegać oficjalnych zaleceń dotyczących odpowiedniego stosowania leków przeciwbakteryjnych. U pacjentów leczonych rawulizumabem i u pacjentów leczonych innymi inhibitorami końcowej fazy aktywacji dopełniacza zgłaszano występowanie ciężkich lub śmiertelnych przypadków zakażenia meningokokowego/posocznicy meningokokowej. Każdego pacjenta należy monitorować w celu wykrycia wczesnych objawów zakażenia meningokokowego i posocznicy meningokokowej. Jeśli podejrzewa się zakażenie, należy niezwłocznie wykonać badania i zastosować leczenie odpowiednimi antybiotykami. Pacjenta należy poinformować o objawach przedmiotowych i podmiotowych zakażenia, a także o konieczności podjęcia działań celem niezwłocznego otrzymania pomocy lekarskiej. Lekarz powinien wręczyć pacjentowi Przewodnik dla pacjenta oraz Kartę dla pacjenta. Szczepienia Przed rozpoczęciem leczenia rawulizumabem zaleca się rozpoczęcie szczepień pacjentów zgodnie z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi szczepień. Szczepienie może powodować dalszą aktywację dopełniacza, co z kolei może, u pacjentów z chorobami wyzwalanymi przez dopełniacz prowadzić do nasilenia objawów przedmiotowych i podmiotowych choroby podstawowej. Dlatego po wykonaniu zalecanego szczepienia należy ściśle monitorować pacjentów pod kątem objawów chorobowych. Pacjenci w wieku poniżej 18 lat muszą zostać zaszczepieni przeciwko zakażeniom wywołanym przez bakterie *Haemophilus influenzae* i pneumokoki, przy czym w każdej

grupie wiekowej należy się ściśle stosować do krajowych zaleceń dotyczących szczepień. Inne zakażenia układowe Należy zachować ostrożność podczas podawania rawulizumabu pacjentom z czynnymi zakażeniami układowymi. Rawulizumab hamuje końcową fazę aktywacji dopełniacza, dlatego pacjenci mogą być bardziej podatni na zakażenia wywołane przez gatunki 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 dla pacjenta w celu zwiększenia ich wiedzy o możliwych ciężkich zakażeniach oraz ich objawach przedmiotowych i podmiotowych. Lekarze powinni informować pacjentów o sposobach zapobiegania rzeżączce. Reakcje związane z infuzją Podanie rawulizumabu może wywołać ogólnoustrojowe reakcje związane z infuzją oraz reakcje alergiczne lub reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksję (patrz punkt 4.8 w ChPL). W przypadku ogólnoustrojowych reakcji związanych z infuzją, jeżeli dojdzie do wystąpienia objawów niestabilności układu sercowo-naczyniowego lub niewydolności układu oddechowego, należy przerwać podawanie rawulizumabu i wdrożyć odpowiednie środki wspomagające. Przerwanie leczenia u pacjentów z PNH Jeśli pacjent z PNH przerwie leczenie rawulizumabem, należy go ściśle monitorować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych ciężkiej hemolizy wewnątrznaczyniowej, rozpoznawanej na podstawie zwiększenia aktywności dehydrogenazy mleczanowej (ang. *lactate dehydrogenase*, LDH) w połączeniu z nagłym zmniejszeniem rozmiaru klonu PNH lub stężenia hemoglobiny, bądź ponownego wystąpienia objawów, takich jak zmęczenie, hemoglobinuria, ból brzucha, duszność, ciężkie niepożądane zdarzenie naczyniowe (w tym zakrzepica), zaburzenia połykania lub zaburzenia wzroku. Każdego pacjenta przerywającego leczenie rawulizumabem należy monitorować przez co najmniej 16 tygodni, aby umożliwić wykrycie hemolizy i innych reakcji. Jeśli po przerwaniu leczenia wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe hemolizy, w tym zwiększona aktywność LDH, należy rozważyć ponowne rozpoczęcie leczenia rawulizumabem. Przerwanie leczenia u pacjentów z aHUS Brak jest danych dotyczących przerwania leczenia rawulizumabem. W długoterminowym, prospektywnym badaniu obserwacyjnym przerwanie leczenia inhibitorem białka dopełniacza C5 (ekulizumabem) skutkowało 13,5-krotnie wyższą częstością nawrotów TMA i wiązało się z trendem w kierunku zmniejszonej czynności nerek w porównaniu z pacjentami kontynuującymi leczenie. Jeśli u pacjentów konieczne jest przerwanie leczenia rawulizumabem, należy ich na bieżąco dokładnie monitorować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych TMA. Monitorowanie może jednak okazać się niewystarczające, aby przewidzieć ciężkie powikłania w postaci TMA lub im zapobiec. Powikłania w postaci TMA po przerwaniu leczenia można rozpoznać na podstawie obecności dowolnego z poniższych objawów: - Jednoczesne występowanie co najmniej 2 z następujących wyników badań laboratoryjnych: zmniejszenie liczby płytek krwi o co najmniej 25% w porównaniu z wartością początkową lub maksymalną liczbą płytek krwi podczas leczenia rawulizumabem; zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy o co najmniej 25% w porównaniu z wartością początkową lub wartością minimalną obserwowaną podczas leczenia rawulizumabem; zwiększenie aktywności LDH w surowicy o co najmniej 25% w porównaniu z wartością początkową lub wartością minimalną obserwowaną podczas leczenia rawulizumabem (wyniki należy potwierdzić drugim pomiarem) lub - Dowolny z następujących objawów TMA: zmiana stanu psychicznego lub drgawki bądź inne pozanerkowe objawy TMA, w tym nieprawidłowości układu sercowo-naczyniowego, zapalenie osierdzia, objawy ze strony układu pokarmowego/biegunka lub zakrzepica. Jeśli powikłania w postaci TMA wystąpią po przerwaniu leczenia rawulizumabem, należy rozważyć wznowienie leczenia rawulizumabem, zaczynając od dawki nasycającej, a następnie stosując dawki podtrzymujące (patrz punkt 4.2 w ChPL). Przerwanie leczenia u pacjentów z gMG Biorąc pod uwagę, że gMG jest chorobą przewlekłą, pacjentów osiągających korzyść z leczenia rawulizumabem, którzy przerywają leczenie, należy monitorować pod kątem objawów choroby podstawowej. Jeśli objawy gMG wystąpią po przerwaniu leczenia, należy rozważyć ponowne rozpoczęcie leczenia rawulizumabem. Przerwanie leczenia u pacjentów z NMOSD Biorąc pod uwagę, że NMOSD jest chorobą przewlekłą, pacjentów osiągających korzyść z leczenia rawulizumabem, którzy przerywają leczenie, należy monitorować pod kątem nawrotu NMOSD. Jeśli objawy nawrotu NMOSD wystąpią po przerwaniu leczenia, należy rozważyć ponowne rozpoczęcie leczenia rawulizumabem. Zmiana leczenia ekulizumabem na leczenie rawulizumabem U pacjentów z gMG, którzy nie wykazują odpowiedzi na zatwierdzony schemat dawkowania ekulizumabu, leczenie rawulizumabem nie jest zalecane. Zawartość sodu Po rozcieńczeniu roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu

9 mg/ml (0,9%) produkt leczniczy zawiera 0,18 g sodu w 72 ml w przypadku dawki maksymalnej, co odpowiada 9,1% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Zawartość polisorbatu 80 Ten produkt leczniczy zawiera 1,5 mg polisorbatu 80 w każdej fiołce 3 ml i 5,5 mg w każdej fiołce 11 ml, co odpowiada 0,53 mg/kg lub mniej w maksymalnej dawce dla pacjentów dorosłych i dzieci o masie ciała powyżej 10 kg. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne.

Działania niepożądane: Podsumowanie profilu bezpieczeństwa Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi rawulizumabu są: ból głowy (30,6%), zakażenie górnych dróg oddechowych (21,6%), zapalenie nosa i gardła (20,4%), biegunka (18,7%), gorączka (17,7%), nudności (15%), ból stawów (14,4%), ból pleców (13,6%), zmęczenie (13,3%), ból brzucha (12,3%), zawroty głowy (10,7%) i zakażenie dróg moczowych (10,7%). Najcięższymi działaniami niepożądanymi są zakażenie meningokokowe (0,7%), w tym posocznica meningokokowa, meningokokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, meningokokowe zapalenie mózgu i zakażenie meningokokowe (patrz punkt 4.4 w ChPL), oraz rozsiane zakażenie gonokokowe (0,2%), w tym rozsiane zakażenie rzeżączkowe i zakażenie rzeżączkowe. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych W Tabeli 7 zestawiono działania niepożądane zaobserwowane w badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Działania niepożądane wymieniono według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz częstości występowania z zastosowaniem następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) oraz nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Działania niepożądane w każdej kategorii częstości wymieniono według malejącego stopnia ciężkości.

Tabela 7. Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie dróg moczowych ^a , zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie nosa i gardła		Zakażenie meningokokowe ^b , rozsiane zakażenie gonokokowe ^c
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość ^c	Reakcja anafilaktyczna ^d
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy, zawroty głowy		
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka, nudności, ból brzucha	Wymioty, niestrawność	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Pokrzywka, świąd, wysypka	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów, ból pleców	Ból mięśni, kurcze mięśni	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka, zmęczenie	Choroba grypopodobna, dreszcze, osłabienie	
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		Reakcja związana z infuzją	

^a Zakażenie dróg moczowych jest terminem zbiorczym obejmującym preferowane terminy: „zakażenie dróg moczowych”, „bakteryjne zakażenie układu moczowego”, „enterokokowe zakażenie układu moczowego” i „zakażenie układu moczowego wywołane przez Escherichia”.

^b Zakażenie meningokokowe obejmuje preferowane terminy „zakażenie meningokokowe”, „posocznica meningokokowa”, „meningokokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych” oraz „meningokokowe zapalenie mózgu”.

^c Rozsiane zakażenie gonokokowe obejmuje preferowane terminy „rozsiane zakażenie gonokokowe” i „zakażenie gonokokowe”.

^d Oszacowano na podstawie danych uzyskanych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

^c Nadwrażliwość jest terminem zbiorczym dla preferowanego terminu „nadwrażliwość na lek ze związkiem przyczynowym” i dla preferowanego terminu „nadwrażliwość”.

Opis wybranych działań niepożądanych Zakażenie meningokokowe/posocznica

meningokokowa/zapalenie mózgu Szczepienie obniża ryzyko rozwoju zakażeń meningokokowych, ale nie eliminuje go całkowicie. W badaniach klinicznych u <1% pacjentów wystąpiły ciężkie przypadki zakażenia meningokokowego w czasie leczenia rawulizumabem; wszyscy pacjenci byli dorosłymi pacjentami z PNH lub NMOSD i byli wcześniej zaszczepieni. Szczegółowe informacje na temat zapobiegania zakażeniom meningokokowym i leczenia podejrzanego zakażenia meningokokowego, patrz punkt 4.4 w ChPL. U pacjentów leczonych rawulizumabem zakażenia meningokokowe miały postać posocznicy meningokokowej i meningokokowego zapalenia mózgu.

Pacjentów należy poinformować o objawach przedmiotowych i podmiotowych zakażenia meningokokowego, a także o konieczności niezwłocznego uzyskania pomocy lekarskiej w przypadku ich wystąpienia. *Reakcje związane z infuzją* W badaniach klinicznych reakcje związane z infuzją występowały często ($\geq 1\%$). Zdarzenia te, o nasileniu łagodnym do umiarkowanego i przejściowym charakterze, obejmowały ból pleców, ból brzucha, kurcze mięśni, spadek ciśnienia tętniczego, podwyższenie ciśnienia tętniczego, dreszcze, dyskomfort w kończynach, nadwrażliwość (reakcja alergiczna), zaburzenia smaku i senność. Te reakcje nie wymagały przerwania leczenia rawulizumabem.

Immunogenność W badaniach pacjentów dorosłych z PNH (N = 475), badaniu z udziałem dzieci i młodzieży z PNH (N = 13), badaniach pacjentów z aHUS (N = 89), badaniu pacjentów z gMG (N = 86) i w badaniu pacjentów z NMOSD (N = 58) stwierdzono 2 (0,3%) przypadki występowania przeciwciał przeciwelekowych w czasie leczenia rawulizumabem (u jednego pacjenta dorosłego z PNH i u jednego pacjenta dorosłego z aHUS). Wystąpienie tych przeciwciał przeciwelekowych miało charakter przejściowy, miano przeciwciał było niskie, a ich obecność nie była skorelowana z odpowiedzią kliniczną ani zdarzeniami niepożądanymi.

Dzieci i młodzież Napadowa nocna hemoglobinuria (PNH) U dzieci i młodzieży z PNH (N = 13, w wieku od 9 do 17 lat)

zakwalifikowanych do badania z udziałem dzieci i młodzieży z PNH (ALXN1210-PNH-304) profil bezpieczeństwa wydawał się podobny do obserwowanego u dorosłych pacjentów z PNH. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u dzieci i młodzieży z PNH były ból brzucha, nudności,

zapalenie nosa i gardła oraz ból głowy, które wystąpiły u 3 pacjentów (23,1%). *Atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy (aHUS)* U dzieci i młodzieży ze stwierdzonym aHUS (N = 34, w wieku od 10 miesięcy do poniżej 18 lat) zakwalifikowanych do badania ALXN1210-aHUS-312, profil

bezpieczeństwa rawulizumabu wydawał się podobny do obserwowanego u dorosłych pacjentów z aHUS. Profil bezpieczeństwa w różnych podgrupach wiekowych dzieci i młodzieży wydaje się podobny. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania u pacjentów w wieku poniżej 2 lat są

ograniczone do czterech pacjentów. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (> 20%) u dzieci i młodzieży były gorączka, wymioty, biegunka, ból głowy, zapalenie nosa i gardła, zakażenie górnych dróg oddechowych i ból brzucha. *Uogólniona miastenia rzekomoporaźna (gMG)*

Rawulizumabu nie badano u dzieci i młodzieży z gMG. *Choroba ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego* Rawulizumabu nie badano u dzieci i młodzieży z NMOSD.

Zgłaszanie podejrzanego działań niepożądanych Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzanego działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzanego działania niepożądane za pośrednictwem: Polska, 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/1/19/1371/002-003

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