



POSZERZ HORYZONTY

DAJ SWOJEMU PACJENTOWI Z aHUS
WIĘCEJ WOLNOŚCI – INFUZJA RAZ NA 8 TYGODNI*¹

WSKAZANIE

Produkt leczniczy Ultomiris jest wskazany do stosowania w leczeniu pacjentów o masie ciała co najmniej 10 kg z atypowym zespołem hemolityczno-mocznicowym (ang. atypical haemolytic uremic syndrome, aHUS), którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorami układu dopełniacza lub u których stosowano ekulizumab przez co najmniej 3 miesiące i wykazano odpowiedź na ekulizumab.¹

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane.

Produkt leczniczy Ultomiris jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z napadową nocną hemoglobinurią (ang. paroxysmal nocturnal haemoglobinuria, PNH).
W celu uzyskania dalszych informacji, patrz charakterystyka produktu leczniczego.

* Po 2 tygodniach od dawki nasycającej, dawki podtrzymujące są podawane raz na 4 do 8 tygodni (zależnie od masy ciała).¹

¹ Charakterystyka Produktu Leczniczego Ultomiris. Alexion Europe SAS; Listopad 2020

Ultomiris (rawulizumab) Skrócona charakterystyka produktu leczniczego

Przed przepisaniem leku należy się zapoznać z pełną charakterystyką produktu leczniczego (ChPL), która zawiera dodatkowe informacje.

Ultomiris® ▼ 300 mg/3 ml, 1100 mg/11 ml and 300 mg/30 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Skład jakościowy i ilościowy: Każda fiolka o pojemności 3 ml zawiera 300 mg rawulizumabu (100 mg/ml). Każda fiolka o pojemności 11 ml zawiera 1100 mg rawulizumabu (100 mg/ml). Każda fiolka o pojemności 30 ml zawiera 300 mg rawulizumabu (10 mg/ml).

Wskazania do stosowania: Leczenie dorosłych pacjentów z napadową nocną hemogloburią (ang. paroxysmal nocturnal haemoglobinuria, PNH) u pacjentów z hemolizą i jednym lub kilkoma objawami klinicznymi wskazującymi na dużą aktywność choroby, oraz u pacjentów, którzy są klinicznie stabilni po otrzymaniu leczenia ekulizumabem, przez co najmniej 6 ostatnich miesięcy. Leczenie pacjentów o masie ciała co najmniej 10 kg z atypowym zespołem hemolityczno-mocznicowym (ang. *atypical haemolytic uremic syndrome*, aHUS), którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorami układu dopełniacza lub u których stosowano ekulizumab przez co najmniej 3 miesiące i wykazano odpowiedź na ekulizumab.

Dawkowanie i sposób podawania: Dawkowanie: Dorosli pacjenci z PNH i aHUS: podanie dawki nasycającej drogą infuzji dożylną, a następnie podawanie tą samą drogą dawek podtrzymujących. Podawane dawki należy określić w oparciu o masę ciała pacjenta. Dawki podtrzymujące należy podawać, co 8 tygodni, rozpoczynając po 2 tygodniach od podania dawki nasycającej. Dozwolone są sporadyczne odstępstwa od schematu dawkowania o \pm 7 dni względem zaplanowanego dnia infuzji (z wyjątkiem pierwszej dawki podtrzymującej rawulizumabu), lecz kolejna dawka powinna zostać podana zgodnie z pierwotnym schematem. W przypadku pacjentów zmieniających leczenie z ekulizumabu na rawulizumab dawkę nasycającą rawulizumabu należy podać po upływie 2 tygodni od ostatniej infuzji ekulizumabu. Następnie należy, co 8 tygodni podawać dawki podtrzymujące, rozpoczynając po 2 tygodniach od podania dawki nasycającej. W celu wyznaczenia schematu dawkowania należy zapoznać się z ChPL. Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania rawulizumabu u pacjentów z PNH o masie ciała poniżej 40 kg. Brak jest doświadczenia w zakresie jednoczesnego stosowania wymiany/infuzji osocza (plazmaferezy, czyli wymiany osocza, lub infuzji świeżego, mrożonego osocza) z rawulizumabem. Stosowanie wymiany/infuzji osocza może zmniejszać stężenie rawulizumabu w surowicy. Szczegółne grupy pacjentów: Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności rawulizumabu u dzieci z PNH Dane nie są dostępne. Dzieci i młodzież z aHUS o masie ciała \geq 40 kg leczą się zgodnie z zaleceniami dawkowania dla dorosłych pacjentów. Dawki zależne od masy ciała i odstępy między dawkami stosowane u dzieci i młodzieży o masie ciała od \geq 10 kg do $<$ 20 kg wynoszą 1 raz na 4 tygodnie, o masie ciała od \geq 20 kg do $<$ 40 kg raz na 4 tygodnie, rozpoczynając 2 tygodnie po dawce nasycającej. Dane na poparcie bezpieczeństwa stosowania i skuteczności rawulizumabu u pacjentów o masie ciała poniżej 10 kg są ograniczone. Aktualnie nie jest możliwe sformułowanie zaleceń dotyczących dawkowania u pacjentów z masą ciała poniżej 10 kg. *Osoby w podeszłym wieku* Nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów z PNH i aHUS 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 grupie pacjentów w podeszłym wieku jest ograniczone. *Zaburzenia czynności nerek:* Nie jest wymagane dostosowanie dawki. *Zaburzenia czynności wątroby* Nie przeprowadzono badań, jednak dane farmakokinetyczne sugerują brak konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Sposób podawania: Wyłącznie do infuzji dożylnej. Produkt leczniczy należy podawać przez filtr o średnicy porów 0,2 μ m i nie należy go podawać we wstrzyknięciu dożylnym ani w szybkim wstrzyknięciu (bolus). Przed podaniem produktu leczniczego Ultomiris koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 100 mg/ml (fiolki 3 ml i 11 ml) należy go rozcieńczyć do końcowego stężenia 50 mg/ml i podać za pomocą pompy strzykawkowej lub pompy infuzyjnej. Minimalny czas infuzji wynosi od 0,4 do 1,3 godziny (od 25 do 75 minut) w zależności od masy ciała (patrz ChPL).

Ultomiris koncentrat 10 mg/ml (fiolka 30 ml) należy rozcieńczyć do końcowego stężenia 5 mg/ml i podać za pomocą pompy strzykawkowej lub pompy infuzyjnej. Minimalny czas infuzji wynosi od 1,3 do 3,3 godziny (od 77 do 194 minut) w zależności od masy ciała (patrz ChPL). Nie mieszać produktu leczniczego Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji z produktami leczniczymi Ultomiris 300 mg/3 ml lub 1100 mg/11 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na rawulizumab lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; pacjenci z niewyleczonym zakażeniem *Neisseria meningitidis*; pacjenci, 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 poprawy identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę handlową i numer serii produktu Ultomiris. Ciężkie zakażenie meningokokowe: Ze względu na mechanizm działania rawulizumabu jego stosowanie zwiększa podatność pacjenta na zakażenia meningokokowe/posocznice meningokokową (wywołane przez *Neisseria meningitidis*). Możliwe jest wystąpienie choroby meningokokowej wywołanej przez dowolną grupę serologiczną. 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 grupom serologicznym A, C, Y, W 135 i B, jeśli są dostępne. Pacjenci muszą zostać zaszczepieni lub ponownie 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 zgłaszano występowanie ciężkich przypadków zakażenia meningokokowego/posocznicy meningokokowej. 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 broszurę dla pacjenta oraz kartę dla pacjenta dotyczącą bezpieczeństwa stosowania. Szczepienia: 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, takich jak hemoliza. 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 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, u pacjentów leczonych innymi inhibitorami końcowej fazy aktywacji dopełniacza Lekarze powinni informować pacjentów o sposobach

zapobiegania rzeżączce. Reakcje na infuzję: Podanie produktu rawulizumabu może wywołać reakcje na infuzję. W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z PNH i aHUS u 4 z 296 pacjentów z PNH i 4 z 89 pacjentów z aHUS wystąpiły reakcje na infuzję (np. ból w dolnej części pleców, spadek ciśnienia tętniczego, podwyższenie ciśnienia tętniczego, dyskomfort w kończynach, nadwrażliwość na lek [reakcja alergiczna] i zaburzenia smaku), które miały łagodnie nasilenie i przejściowy charakter. W przypadku wystąpienia reakcji na infuzję należy przerwać infuzję rawulizumabu i wdrożyć odpowiednie środki wspomagające w przypadku wystąpienia objawów niestabilności układu sercowo-naczyniowego lub niewydolności układu oddechowego. 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 swoiście 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: (i) Jednoczesne występowanie co najmniej dwóch 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: (ii) 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. **Substancje pomocnicze:** Sód: Po rozcieńczeniu roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%), 300 mg/3ml i 1100 mg/11ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji produkt zawiera 0,18 g sodu na 72 ml w przypadku dawki maksymalnej, to odpowiada 9,1% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych. 300 mg 30 ml produkt po rozcieńczeniu roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%), zawiera 2,65 g sodu na 720 ml w przypadku dawki maksymalnej, co odpowiada 133% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych. **Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji** Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Przewlekłe leczenie dożylną immunoglobuliną ludzką (ang. intravenous human immunoglobulin, IVIg) może zakłócać związany z noworodkowym receptorem Fc (ang. neonatal Fc receptor, FcRn) endosomalny mechanizm recyklingu przeciwciał monoklonalnych, takich jak rawulizumab, i tym samym zmniejszać

stężenie rawulizumabu w surowicy. **Wpływ na płodność, ciążę i laktację** Kobiety w wieku rozrodczym: Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia oraz do 8 miesięcy po okresie leczenia. Ciąża: Brak danych klinicznych dotyczących stosowania rawulizumabu u kobiet w okresie ciąży. Nie przeprowadzono nieklinicznych badań dotyczących szkodliwego wpływu na reprodukcję z zastosowaniem rawulizumabu. Przeprowadzono badania dotyczące szkodliwego wpływu na reprodukcję u myszy z zastosowaniem zastępczej mysiej cząsteczki BB5.1, w których oceniano wpływ hamowania białka C5 dopełniacza na układ rozrodczy. W badaniach tych nie stwierdzono swoistego szkodliwego wpływu na reprodukcję związanego z badanym produktem leczniczym. Ponieważ wiadomo, że ludzkie IgG przenikają przez barierę łożyska, rawulizumab może doprowadzić do zahamowania końcowej aktywacji dopełniacza w krążeniu płodowym. Badania na zwierzętach dotyczące szkodliwego wpływu na reprodukcję są niewystarczające. Stosowanie rawulizumabu u kobiet w ciąży należy rozważyć po przeprowadzanie analizy stosunku korzyści do ryzyka. Karmienie piersią: Nie wiadomo, czy rawulizumab przenika do mleka ludzkiego. W nieklinicznych badaniach dotyczących szkodliwego wpływu na reprodukcję przeprowadzonych na myszach z zastosowaniem zastępczej mysiej cząsteczki BB5.1 nie stwierdzono działań niepożądanych u potomstwa, wynikających ze spożycia mleka matek poddawanych leczeniu. Nie można wykluczyć zagrożenia dla niemowląt. Ze względu na to, że wiele produktów leczniczych oraz immunoglobulin jest wydzielane do mleka ludzkiego, a także z uwagi na możliwość wystąpienia ciężkich działań niepożądanych u karmionych piersią niemowląt, należy przerwać karmienie piersią podczas leczenia rawulizumabem i w okresie do 8 miesięcy po zakończeniu leczenia. Płodność: Nie przeprowadzono swoistych badań nieklinicznych dotyczących wpływu rawulizumabu na płodność. W nieklinicznych badaniach dotyczących szkodliwego wpływu na reprodukcję przeprowadzonych na myszach z zastosowaniem zastępczej mysiej cząsteczki (BB5.1) nie stwierdzono działań niepożądanych wpływających na płodność u leczonych samic ani samców. **Działania niepożądane** Podsumowanie profilu bezpieczeństwa: Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi leku (występującymi bardzo często) są: biegunka, nudności, wymioty, zapalenie nosa i gardła oraz ból głowy. Najcięższymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi u pacjentów w badaniach klinicznych są zakażenie meningokokowe i posocznica meningokokowa. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych: Bardzo częste działania niepożądane zaobserwowane w badaniach klinicznych u pacjentów z PNH i aHUS (\geq 1/10): zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie nosa i gardła, ból głowy, biegunka, nudności, gorączka, zmęczenie, Częste działania niepożądane (\geq 1/100 do $<$ 1/10): zawroty głowy, ból brzucha, wymioty, niestrawność, wysypka, świąd, ból stawów, ból pleców, ból mięśni, kurcze mięśni, objawy grypopodobne, zmęczenie Niezbyt częste działania niepożądane (\geq 1/1000 do $<$ 1/100): zakażenie meningokokowe, dreszcze. U dzieci i młodzieży ze stwierdzonym aHUS (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 zgłaszanym działaniem niepożądanym u dzieci i młodzieży była gorączka. Nie określono bezpieczeństwa stosowania rawulizumabu u dzieci z PNH w wieku od 0 do $<$ 18 lat. Dane nie są dostępne. **Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:** Alexion Europe SAS, 103-105 rue Anatole France, 92300 Levallois-Perret, FRANCJA. **Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:** EU/1/19/1371/001,002,003 wydany przez Europejską Agencję Leków. **Dalsze informacje dostępne są** pod adresem mailowym: medinfo.poland@swixbiopharma.com. **Kategoria dostępności:** Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania. **Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:** 2 lipiec 2019 r. **Numer referencyjny:** INT/ULT-1/0001 **Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu:** 11/2020 Ultomiris® jest zastrzeżonym znakiem towarowym firmy Alexion Pharmaceuticals, Inc.