

Vodič za liječnike za propisivanje lijeka Soliris[®] (ekulizumab) bolesnicima oboljelim od aHUS-a

Ova brošura predstavlja edukacijski materijal koji je obavezan kao uvjet za stavljanje lijeka Soliris[®] u promet, u cilju dodatne minimizacije važnih odabranih rizika.

Bez promidžbenog sadržaja.

Informacije navedene u ovom edukacijskom materijalu ne zamjenjuju one navedene u Sažetku opisa svojstava lijeka Soliris[®]. Za potpune informacije prije primjene lijeka molimo da pročitate Sažetak opisa svojstava lijeka (dostupan na www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova).

Ovaj edukacijski materijal možete pronaći na internetskim stranicama Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) pod poveznicom Farmakovigilancija/Mjere minimizacije rizika.

SAŽETAK VAŽNIH RIZIKA I PREPORUČENIH POSTUPAKA ZA NJIHOVU PREVENCIJU I/ILI MINIMIZACIJU

- Liječenje ekulizumabom povećava rizik od teške infekcije i sepse, osobito onih koje uzrokuju *Neisseria meningitidis* i druge bakterije roda *Neisseria*, uključujući diseminiranu gonoreju.
- Svi bolesnici tijekom liječenja moraju biti pod nadzorom zbog znakova meningokokne infekcije.
- Bolesnici trebaju biti cijepljeni protiv bakterije *Neisseria meningitidis* dva tjedna prije primanja ekulizumaba i/ili primati antibiotsku profilaksu.
- Djeca moraju biti cijepljena protiv pneumokoka i bakterije *Haemophilus influenzae* prije početka liječenja ekulizumabom.
- Za bolesnike liječene ekulizumabom postoji značajan rizik od infekcije plijesnima iz roda *Aspergillus*. Provjerite da li postoje čimbenici rizika i znakovi i simptomi infekcije plijesnima iz roda *Aspergillus*.
- Primjena lijeka Soliris® može rezultirati infuzijskim reakcijama ili imunogeničnošću, koja bi mogla prouzročiti alergijske i reakcije preosjetljivosti (uključujući anafilaksu). Bolesnike treba pratiti jedan sat nakon infuzije.
- Zabilježene su komplikacije trombotične mikroangiopatije (TMA) nakon prekida liječenja lijekom Soliris® u nekih bolesnika. Prekid liječenja treba se uzeti u obzir samo ako je medicinski opravdano. Ako bolesnici koji boluju od aHUS-a prekinu liječenje potrebno ih je pažljivo promatrati kako bi se uočili mogući znakovi i simptomi TMA te predvidjele ili spriječile komplikacije bolesti
- Osigurajte da bolesnici/roditelji dobiju brošure i kartice koje su im namijenjene u svrhu minimizacije rizika koje povezujemo s lijekom Soliris®
- Objasnite i osigurajte da bolesnici/njegovatelji razumiju:
 - rizike liječenja ekulizumabom
 - znakove i simptome sepse/teške infekcije i što poduzeti
 - upute za bolesnike/njegovatelje i sadržaj tih uputa
 - potrebu da bolesnik sa sobom nosi karticu za bolesnika sa sigurnosnim podacima i da obavijesti svakog zdravstvenog radnika da prima terapiju ekulizumabom
 - zahtjev da budu cijepljeni/da uzimaju antibiotsku profilaksu

ŠTO JE SOLIRIS®?1

SOLIRIS® je prvo protutijelo u klasi humaniziranih monoklonskih protutijela koje ciljano djeluje na protein komplementa C5.

- SOLIRIS® se visokim afinitetom veže za C5
- SOLIRIS® blokira aktivaciju terminalnih komponenata komplementa C5a i C5b-9
- SOLIRIS® održava obrambene mehanizme početnog puta aktivacije komplementa

Atipični hemolitičko-uremijski sindrom (aHUS) genetska je bolest kod koje bolesnici ne mogu regulirati sustav komplementa, dio prirodnog imunskog sustava, koji je uvijek aktivan i obično visoko reguliran. U slučaju aHUS-a kronična nekontrolirana aktivacija komplementa dovodi do trajne aktivacije krvnih pločica, oštećenja endotelnih stanica i opsežnu upalu i trombozu u cijelom tijelu, proces poznat pod nazivom sistemska trombocitna mikroangiopatija (sistemska TMA). Sistemska TMA dovodi do oštećenja i zatajenja mnogih organa uključujući mozak, srce, bubrege i gastrointestinalni sustav.

Blokiranjem aktivacije terminalnog komplementa SOLIRIS® smanjuje kroničnu sistemska TMA koja nastaje uslijed nekontrolirane aktivacije terminalnog komplementa u aHUS-u. Soliris® se specifično i visokim afinitetom veže za protein komplementa C5 te tako inhibira njegovo cijepanje na C5a (snažan anafilatoksin) i sprječava nastajanje litičkog terminalnog komplementnog kompleksa C5b-9. Stoga SOLIRIS® inhibira/kontrolira trombocitnu mikroangiopatiju posredovanu terminalnim komplementom i sprječava oštećenje uzrokovano opsežnom upalom i trombozom.

INDIKACIJE¹ za SOLIRIS®

SOLIRIS® (ekulizumab) je namijenjen odraslima i djeci za liječenje bolesnika s atipičnim hemolitičko-uremijskim sindromom (aHUS).

Soliris® je također indiciran:

- u odraslih i djece za liječenje paroksizmalne noćne hemoglobinurije (PNH). Dokazana je klinička korist lijeka Soliris® u liječenju bolesnika s hemolizom koji imaju kliničke simptome indikativne za visoku aktivnost bolesti, bez obzira na povijest transfuzija.
- za liječenje refraktorne generalizirane miastenije gravis (gMG) u odraslih bolesnika s pozitivnim nalazom protutijela protiv acetilkolinških receptora (AChR).

VAŽNE SIGURNOSNE INFORMACIJE¹

Zbog mehanizma djelovanja uzimanje lijeka SOLIRIS® povećava rizik od teške infekcije i sepse, posebice meningokokne infekcije (*Neisseria meningitidis*) u bolesnika.

Kako bi se smanjio rizik od infekcije i rizik od lošeg ishoda, nakon infekcije treba poduzeti sljedeće korake:

- osigurajte svojim bolesnicima profilaktičku skrb u skladu s naputkom u nastavku:

Pogledajte Sažetak opisa svojstava lijeka za Soliris® na stranici 10, uključujući informacije o teškoj meningokoknoj infekciji
Verzija 4, travanj 2019

- Cijepite bolesnika protiv infekcije *Neisseria meningitidis* najmanje dva tjedna prije prve infuzije lijeka SOLIRIS®, osim ako rizik koji predstavlja odgoda terapije lijekom Soliris® nije veći od rizika za razvoj meningokokne infekcije.
- Preporučuju se cjepiva protiv seroloških skupina A, C, Y, W135 i B (ako su dostupna). Cijepljenje može dodatno aktivirati komplement. Posljedično tome bolesnici s bolešću posredovanom komplementom, uključujući PNH, aHUS i refraktorni gMG, mogu imati pojačane znakove i simptome osnovne bolesti, kao što su hemoliza (PNH), TMA (aHUS) ili pogoršanje MG-a (refraktorni gMG). Stoga se nakon preporučenog cijepljenja bolesnike mora pomno pratiti zbog mogućih simptoma bolesti.
- Bolesnike cijepite u skladu s trenutačnim nacionalnim smjernicama za cijepljenje.
- Cijepljenje možda neće biti dovoljno da bi se spriječila meningokokna infekcija. Potrebno je razmotriti službene smjernice za odgovarajuću primjenu antibakterijskih lijekova. U bolesnika liječenih lijekom SOLIRIS® zabilježeni su slučajevi ozbiljne meningokokne infekcije ili meningokokne infekcije sa smrtnim ishodom. Meningokokna infekcija u bolesnika liječenih lijekom SOLIRIS® često se prezentira sepsom.
- Sve bolesnike treba pratiti zbog ranih znakova meningokokne infekcije te ih odmah pregledati u slučaju sumnje na infekciju i, ako je potrebno, liječiti odgovarajućim antibioticima.
- Bolesnike treba upoznati s tipičnim simptomima i znacima meningokokne infekcije te ih treba savjetovati da u slučaju pojave takvih simptoma odmah potraže liječničku pomoć. Liječnici moraju razgovarati s bolesnicima o koristima i rizicima terapije SOLIRISOM® i dati im brošuru s informacijama za bolesnike te karticu za bolesnika sa sigurnosnim podacima.
- Malu djecu za koju nema preporučenog ili dostupnog cjepiva, bolesnike u kojih je cjepivo kontraindicirano i bolesnike koji su počeli primati SOLIRIS® prije nego što je prošlo dva tjedna otkako su cijepljeni protiv meningokokne infekcije liječite antibiotskom profilaksom tijekom cijelog razdoblja liječenja ili do dva tjedna nakon što je omogućeno davanje cjepiva.
- Cijepite bolesnike mlađe od 18 godina protiv bakterije *Haemophilus influenzae* i pneumokoknih infekcija u skladu s nacionalnim smjernicama za cijepljenje najmanje dva tjedna prije početka terapije lijekom Soliris® i strogo se pridržavajte nacionalnih preporuka za cijepljenje za svaku dobnu skupinu.

- **Motrite** svoje bolesnike u pogledu ranih znakova meningokoknih infekcija, odmah procijenite sumnju na infekciju i po potrebi liječite antibioticima.
- **Dajte brošuru o aHUS-u za bolesnika/roditelja** bolesnicima i roditeljima djece i adolescenata, a **aHUS brošuru za roditelje** roditeljima male djece. **Objasnite brošure** bolesnicima i/ili roditeljima / zakonskim skrbnicima djece, koja se liječe lijekom SOLIRIS® kako bi se podigla njihova svijest o potencijalnim teškim infekcijama i odgovarajućim znakovima i simptomima koji obuhvaćaju:

- glavobolju praćenu mučninom i povraćanjem
- glavobolju s ukočenim vratom ili leđima
- vrućicu
- osip
- zbunjenost
- jaku bol u mišićima u kombinaciji sa simptomima nalik gripi
- osjetljivost na svjetlost

- **Dajte sigurnosnu karticu bolesnika** bolesnicima i/ili roditeljima / zakonskim skrbnicima djece, koja se liječe lijekom SOLIRIS® i objasnite im da je moraju uvijek nositi sa sobom i pokazati zdravstvenom osoblju kojem idu.
- **Informirajte bolesnike da u slučaju sumnje na infekciju trebaju zatražiti hitnu medicinsku pomoć.**



Naučite roditelje / zakonske skrbnike novorođenčadi i dojenčadi da može biti teško otkriti tipične simptome glavobolje, vrućice i ukočenog vrata, kako biste ih obrazovali da budu svjesni drugih simptoma u beba , uključujući neaktivnost, razdražljivost, povraćanje i slab apetit.

Ostale sistemske infekcije:

Zbog mehanizma djelovanja terapija lijekom SOLIRIS® treba se oprezno davati bolesnicima s aktivnim sistemskim infekcijama (posebice onima koje su uzrokovane bakterijama roda *Neisseria* i inkapsuliranim bakterijama). Prijavljene su ozbiljne infekcije bakterijama roda *Neisseria* (ne samo bakterijom *Neisseria meningitidis*), uključujući i diseminirane gonokokne infekcije. Bolesnike treba informirati prema Uputi o lijeku kako bi ih se upozorilo na moguće pojave ozbiljnih infekcija te ih upoznati s njihovim simptomima i znacima. Liječnici moraju upoznati bolesnike s načinima prevencije gonoreje.

SIGURNOSNI PROFIL¹ LIJEKA SOLIRIS®

Kontraindikacije

Liječenje lijekom SOLIRIS® ne smije se započeti u bolesnika oboljelih od aHUS-a:

- s neriješenom infekcijom bakterijom *Neisseria meningitidis*
- koji trenutno nisu cijepljeni protiv bakterije *Neisseria meningitidis* osim ako primaju profilaktičko liječenje odgovarajućim antibioticima do dva tjedna nakon cijepljenja.

Infuzijske reakcije:

Kao i kod svih terapijskih proteina, primjena lijeka SOLIRIS® može rezultirati infuzijskim reakcijama ili imunogeničnošću, koja bi mogla prouzročiti alergijske i reakcije preosjetljivosti (uključujući anafilaksu).

Bolesnike treba pratiti jedan sat nakon infuzije. Ako se tijekom davanja lijeka Soliris® pojavi neželjeni događaj, liječnik može odrediti usporavanje ili zaustavljanje infuzije. Ako se infuzija uspori, ukupno vrijeme davanja infuzije ne smije prijeći dva sata za odrasle i adolescente (u dobi od 12 do navršениh 18 godina) te četiri sata za djecu mlađu od 12 godina.

Imunogeničnost:

U bolesnika liječenih lijekom SOLIRIS® u kliničkim ispitivanjima rijetko su opaženi odgovori stvaranjem protutijela.

Nije opažena povezanost između razvoja protutijela i kliničkog odgovora ili štetnih događaja.

Infekcija gljivicom *Aspergillus*

Slučajevi infekcije gljivicom *Aspergillus*, od kojih su neki smrtonosni, prijavljeni su u bolesnika liječenih lijekom SOLIRIS® (ekulizumab). Potrebno je uzeti u obzir temeljne čimbenike rizika, kao što su dugotrajna upotreba steroida, liječenje imunosupresivima, teška pancitopenija, izloženost mjestima za izgradnju ili rušenje, postojeće oštećenje pluća ili infekcija gljivicom *Aspergillus*. Ako se uoči jedan od prethodno navedenih čimbenika prije početka liječenja lijekom SOLIRIS® (ekulizumab), preporučuju se odgovarajuće mjere kako bi se izbjegao rizik od infekcije gljivicom *Aspergillus*.

POČETAK TERAPIJE LIJEKOM SOLIRIS® 1

Za uspješan početak primjene lijeka SOLIRIS® bolesniku, morate napraviti neke korake:

- informirajte i poučite svojeg bolesnika i/ili roditelje / zakonske skrbnike djece liječene lijekom **SOLIRIS®** o riziku od meningokokne infekcije i drugih teških infekcija:
 - objasnite zašto bolesnici moraju primati profilaktičku skrb kao što je prethodno opisano
 - naučite ih prepoznavati znakove i simptome teške potencijalne infekcije (ili sepse) i tražiti liječnički savjet
 - objasnite čemu služi sigurnosna kartica bolesnika i zašto je uvijek moraju nositi sa sobom
- omogućite svojem bolesniku profilaktičku skrb u skladu s prethodnim naputkom
- osigurajte da bolesnik i/ili roditelji / zakonski skrbnici djece liječene lijekom **SOLIRIS®** razumiju ove informacije
- upozorite ih na rizik od prekida liječenja (vidjeti odlomak o prekidu liječenja)
- planirajte i dogovorite s bolesnikom i/ili roditeljima / zakonskim skrbnicima djece liječene lijekom **SOLIRIS®** raspored termina za doziranje

Kao pomoć za početak primjene lijeka SOLIRIS® bolesniku, dobit ćete „početni komplet“ za svakog bolesnika i/ili roditelje / zakonske skrbnike djece liječene lijekom **SOLIRIS®** kako biste dali važne informacije o ovom liječenju.

Taj **početni komplet** sastoji se od:

- **aHUS brošure s informacijama za bolesnike / roditelje:** pruža bolesniku i/ili roditeljima / zakonskim skrbnicima informacije o aHUS-u, lijeku SOLIRIS®, potencijalnim nuspojavama liječenja i sigurnosnim upozorenjima. **aHUS brošura s informacijama za roditelje** dostupna je roditeljima ili skrbnicima male djece.
- **sigurnosne kartice bolesnika:** navodi se da se osoba, koja je nosi, liječi lijekom SOLIRIS®; prikazuje ime, prezime i broj telefona liječnika. Vaš bolesnik i/ili roditelji / zakonski skrbnici bolesnika uvijek moraju nositi ovu karticu sa sobom.

DOZIRANJE¹

Raspored doziranja

Režim doziranja (tablica 1) sastoji se od **početne faze** nakon čega slijedi **faza održavanja**.

Raspored doziranja										
Predliječenje	Početna faza				Faza održavanja					
≥ 2 tjedna prije započinjanja:	Tjedan	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Cijepljenje svih bolesnika protiv bakterije <i>Neisseria meningitidis</i>	Doza lijeka SOLIRIS®	1200 mg i svaka naredna 2 tjedna								
	ODRASLI	900 mg	900 mg	900 mg	900 mg	1200 mg	-	1200 mg	-	
	Br. bočica	3	3	3	3	4	-	4	-	4
Liječenje antibioticima bolesnika koji se ne smiju cijepiti		Doza unutar ± 2 dana								
Cijepljenje djece protiv bakterije <i>Haemophilus influenzae</i> i pneumokoka	DJECA	1200 mg i svaka naredna 2 tjedna								
	> 40 kg	900 mg	900 mg	900 mg	900 mg	1200 mg	-	1200 mg	-	
	Br. bočica	3	3	3	3	4	-	4	-	4
	30 do < 40kg	600 mg	600 mg	900 mg	-	900 mg	-	900 mg	-	900 mg i svaka naredna 2 tjedna
	Br. bočica	2	2	3		3	-	3	-	3
	20 do < 30 kg	600 mg	600 mg	600 mg	-	600 mg	-	600 mg	-	600 mg i svaka naredna 2 tjedna
	Br. bočica	2	2	2		2	-	2	-	2
	10 do < 20 kg	600 mg	300 mg	-	300 mg	-	300 mg	-	300 mg	300 mg i svaka naredna 2 tjedna
	Br. bočica	2	1		1		1		1	1
	5 do < 10 kg	300 mg	300 mg	-	-	300 mg	-	-	-	300 mg i svaka naredna 3 tjedna
Br. bočica	1	1			1				1	

Tablica 1: Raspored doziranja

Pogledajte Sažetak opisa svojstava lijeka za Soliris® na stranici 10, uključujući informacije o teškoj meningokoknoj infekciji
Verzija 4, travanj 2019

PREKID LIJEČENJA ¹

S obzirom na to da je aHUS kronična bolest, SOLIRIS[®] je namijenjen **kao trajna terapija**.³

Zabilježene su komplikacije trombotične mikroangiopatije (TMA) najranije četiri tjedna i do 127 tjedana nakon prekida liječenja lijekom Soliris[®] u nekih bolesnika. Prekid liječenja treba se uzeti u obzir samo ako je medicinski opravdano.

Ako bolesnici koji boluju od aHUS-a prekinu liječenje lijekom SOLIRIS[®], potrebno ih je pažljivo promatrati kako bi se uočili mogući znakovi i simptomi teške trombotične mikroangiopatije. Promatranje možda neće biti dovoljno kako bi se predvidjele ili spriječile komplikacije teške trombotične mikroangiopatije u bolesnika s aHUS-om nakon prekida uzimanja lijeka Soliris[®].

Teške komplikacije TMA nakon prekida mogu se identificirati s pomoću (i) bilo koja dva mjerenja ili ponovljenim mjerenjem bilo kojeg od sljedećih parametara: smanjenje broja krvnih pločica od 25 % ili više u usporedbi s početnim ili najvećim brojem krvnih pločica tijekom liječenja lijekom Soliris[®]; povećanje vrijednosti serumskog kreatinina za 25 % ili više u usporedbi s početnom ili najnižom vrijednošću tijekom liječenja lijekom Soliris[®]; ili povećanje serumskog LDH-a od 25 % ili više u usporedbi s osnovnom ili najnižom vrijednošću tijekom liječenja lijekom Soliris[®] ili (ii) bilo što od sljedećeg: promjena mentalnog statusa ili napadaja, angina ili dispneja, ili tromboza.

Ako se komplikacije teške trombotične mikroangiopatije pojave nakon prekida liječenja lijekom Soliris[®], razmotrite povratak na liječenje lijekom Soliris[®], potpurnu skrb s PE/PI ili odgovarajuće potporne mjere specifične za pojedine organe, uključujući renalnu potporu dijalizom, respiratornu potporu mehaničkom ventilacijom ili antikoagulacijom.

REFERENCE:

1. SOLIRIS[®] (ekulizumab) trenutačni Sažetak opisa svojstava lijeka. Alexion Europe SAS.
2. Updated Recommendations for Use of Meningococcal Conjugate Vaccines – Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010 MMWR. 2011; 60 (issue 3): 72-76
3. Loirat C et al. Eculizumab Efficacy and Safety in Patients With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS) Resistant to Plasma Exchange/Infusion. Presented at the XLVIII ERA-EDTA Congress, Prague; 23-26 June 2011.

**Soliris (ekulizumab), informacije za propisivanje
Prije propisivanja pogledajte dodatne informacije u Sažetku opisa svojstava lijeka.**

Soliris 300 mg koncentrat za otopinu za infuziju
Kvalitativni i kvantitativni sastav: Jedna bočica od 30 ml sadrži 300 mg ekulizumaba (10 mg/ml). Nakon razrjeđivanja, konačna koncentracija otopine koja će se dati infuzijom je 5 mg/ml. Pomoćne tvari s poznatim učincima: natrij (5 mmol po bočici). Bistra, bezbojna otopina pH 7,0.

Terapijske indikacije: Liječenje paroksizmalne noćne hemoglobinurije (PNH) u odraslih i djece; dokazana klinička korist pokazala se u bolesnika s hemolizom i kliničkim simptomom ili simptomima koji ukazuju na visoku aktivnost bolesti, bez obzira na prethodne transfuzije. Liječenje atipičnog hemolitičko-uremijskog sindroma (aHUS) u odraslih i djece. Liječenje refraktorne generalizirane miasienije gravis (gMG) u odraslih bolesnika s pozitivnim nalazom protutijela protiv acetilkolinških receptora. **Doziranje i način primjene:** Režim doziranja kod PNH-a u odraslih bolesnika (u dobi ≥ 18 godina) u početnoj fazi liječenja: 600 mg lijeka Soliris primjenjuje se intravenskom infuzijom u trajanju od 25 do 45 minuta jedanput na tjedan tijekom prva 4 tjedna, a u fazi održavanja: peti tjedan primijeni se 900 mg lijeka Soliris intravenskom infuzijom u trajanju od 25 do 45 minuta, nakon čega se 900 mg lijeka Soliris primjenjuje intravenskom infuzijom u trajanju od 25 do 45 minuta svakih 14 ± 2 dana. Režim doziranja kod aHUS-a i refraktornog gMG-a u odraslih bolesnika u početnoj fazi: 900 mg lijeka Soliris primjenjuje se intravenskom infuzijom u trajanju od 25 do 45 minuta jedanput na tjedan tijekom prva 4 tjedna, a u fazi održavanja: peti tjedan primijeni se 1200 mg lijeka Soliris intravenskom infuzijom u trajanju od 25 do 45 minuta, nakon čega se 1200 mg lijeka Soliris primjenjuje intravenskom infuzijom u trajanju od 25 do 45 minuta svakih 14 ± 2 dana. Ne smije se primjenjivati kao brza intravenska ili bolus injekcija. Razrijeđenu otopinu lijeka Soliris treba primijeniti intravenski običnom infuzijom, pumpom za štrcaljku ili infuzijskom pumpom. Preporuke za doziranje kod PNH-a i aHUS-a u pedijatrijskih bolesnika vidjeti u Sažetku opisa svojstava lijeka. U slučaju istovremene zamjene plazme (PE) ili infuzije plazme (PI), bolesnicima s aHUS-om i refraktornim gMG-om potrebne su dodatne doze lijeka Soliris (vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka). **Kontraindikacije:** Preosjetljivost na ekulizumab, mišje proteine ili na neku od pomoćnih tvari; u bolesnika u kojih nije izliječena infekcija bakterijom *Neisseria meningitidis*; u bolesnika koji trenutno nisu cijepljeni protiv bakterije *Neisseria meningitidis* (osim ako do 2 tjedna nakon cijepjenja primaju profilaktičku terapiju odgovarajućim antibioticima). **Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi:** Svi bolesnici moraju biti cijepljeni (protiv bakterije *Neisseria meningitidis*) najmanje 2 tjedna prije nego što počnu primati Soliris. Bolesnici koji započnu liječenje Solirisom prije nego što je proteklo 2 tjedna od meningokoknog cjepljenja moraju uz liječenje primati profilaktičku terapiju odgovarajućim antibioticima do 2 tjedna nakon cijepjenja. Za sprječavanje najčešćih patogenih seroloških skupina meningokoka preporučuju se cjepljenja protiv seroloških skupina A, C, Y, W135 i B, ako su dostupna. Bolesnike se mora cijepiti u skladu s važećim nacionalnim smjernicama za cijepjenje. Cijepjenje može dodatno aktivirati komplement. Kao rezultat bolesnici s komplementom posredovanom bolešću, uključujući PNH, aHUS i refraktorni gMG, mogu imati pojačane znakove i simptome osnovne bolesti. Stoga se nakon preporučene cijepjenja bolesnike mora pomno pratiti zbog mogućih simptoma bolesti. Cijepjenje možda neće biti dovoljno da bi se spriječila meningokokna infekcija. Potrebno je razmotriti službene smjernice za odgovarajuću primjenu antibakterijskih lijekova. U bolesnika liječenih lijekom Soliris zabilježeni su slučajevi ozbiljne meningokokne infekcije ili meningokokne infekcije sa smrtnim ishodom. Meningokokna infekcija u bolesnika liječenih lijekom Soliris često se prezentira sepsom. Sve bolesnike treba pratiti zbog ranih znakova meningokokne infekcije te ih odmah pregledati u slučaju sumnje na infekciju i, ako je potrebno, liječiti odgovarajućim antibioticima. Bolesnike treba upoznati s tipičnim simptomima i znakovima meningokokne infekcije i savjetovati da u slučaju pojave takvih simptoma odmah potraže liječničku pomoć. Svi pedijatrijski bolesnici moraju biti cijepljeni protiv bakterije *Haemophilus influenzae* i pneumokoknih infekcija. Zbog mehanizma djelovanja lijeka Soliris, terapiju treba primijeniti s oprezom u bolesnika s aktivnim sistemskim infekcijama. Bolesnici mogu biti osjetljiviji na infekcije, osobito na infekcije bakterijama roda *Neisseria* i enkapsuliranim bakterijama. Prijavljene Zabilježene su ozbiljne infekcije bakterijama roda *Neisseria* (ne samo bakterijom *Neisseria meningitidis*), uključujući i diseminirane gonokokne infekcije. Bolesnike treba upoznati s informacijama navedenim u Uputi o lijeku kako bi ih se upozorilo na moguće pojave ozbiljnih infekcije te znakove i simptome tih infekcija. Liječnici moraju upoznati bolesnike s načinima prevencije gonoreje. Primjena lijeka Soliris može rezultirati reakcijama na infuziju ili imunogeničnošću koja može prouzročiti alergijsku reakciju ili reakciju preosjetljivosti (uključujući anafilaksiju). Liječenje treba prekinuti u svih bolesnika koji dobiju tešku reakciju na infuziju te primijeniti odgovarajuću medikamentoznu terapiju. Liječenje lijekom Soliris ne smije promijeniti antikoagulantno liječenje. Bolesnici u kliničkim ispitivanjima refraktornog gMG-a nastavili su s

terapijama imunosupresivima i antikolinesteraznim lijekovima uz liječenje Solirisom. Bolesnik s PNH-om koji primaju terapiju lijekom Soliris treba pratiti zbog intravaskularne hemolize mjerenjem razina LDH-a, a možda će biti potrebna prilagodba doze unutar preporučenog rasporeda doziranja od 14 ± 2 dana tijekom faze održavanja (najviše svakih 12 dana). Bolesnike s PNH-om koji prekinu terapiju lijekom Soliris treba pratiti najmanje 8 tjedana zbog moguće pojave znakova i simptoma ozbiljne intravaskularne hemolize. Bolesnike s aHUS-om koji primaju terapiju lijekom Soliris treba pratiti zbog trombotične mikroangiopatije mjerenjem broja trombocita, serumskog LDH-a i serumskog kreatinina, a možda će biti potrebno prilagoditi dozu unutar preporučenog rasporeda doziranja od 14 ± 2 dana tijekom faze održavanja (najviše svakih 12 dana). U bolesnika s aHUS-om koji prekinu liječenje lijekom Soliris treba pomno pratiti moguću pojavu znakova i simptoma teških komplikacija zbog trombotične mikroangiopatije. Nakon prekida primjene Solirisa, u bolesnika s aHUS-om praćenje može biti nedovoljno da bi se predviđele ili spriječile teške komplikacije zbog trombotične mikroangiopatije. Primjena Solirisa za liječenje refraktornog gMG-a ispitivana je samo u okolnostima kronične primjene. Bolesnike u kojih se liječenje Solirisom prekine potrebno je pažljivo pratiti zbog moguće pojave znakova i simptoma pogoršanja bolesti. Ovaj lijek sadrži 5 mmol natrija po bočici. O tome treba voditi računa u bolesnika s ograničenjem unosa natrija. **Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija:** Nisu provedena ispitivanja interakcija. Kronično liječenje ljudskim imunoglobulinima za intravensku primjenu može ometati neonatalnim Fc receptorom (FcRn) posredovan endosomski mehanizam recikliranja monoklonskih protutijela poput ekulizumaba, te tako smanjiti koncentracije ekulizumaba u serumu. Nisu provedena ispitivanja interakcija s ekulizumabom u bolesnika liječenih imunoglobulinima za intravensku primjenu. **Plodnost, trudnoća i dojenje:** U žena reproduktivne dobi potrebno je razmotriti primjenu odgovarajuće kontracepcije kako bi se spriječila trudnoća za vrijeme liječenja ekulizumabom i još najmanje 5 mjeseci nakon zadnje doze. U slučaju trudnoće, preporučuje se prije početka i tijekom liječenja ekulizumabom analizirati rizike i koristi liječenja za svaku trudnicu pojedinačno. Ako se tijekom trudnoće liječenje smatra nužnim, preporučuje se pažljivo praćenje majke i ploda prema nacionalnim smjernicama. Poznato je da ljudski IgG prolazi kroz posteljicu, pa ekulizumab može prouzročiti inhibiciju terminalnih komponenti komplementa u krvotoku ploda. Stoga se Soliris smije primjenjivati u trudnica samo ako je to neophodno. Dobrobit dojenja za razvoj i zdravlje djeteta potrebno je razmotriti u odnosu na kliničku potrebu za liječenjem majke ekulizumabom te sve nuspojave koje se mogu pojaviti u dojenčadi zbog primjene ekulizumaba ili osnovne bolesti majke. **Nuspojave:** Najčešća nuspojava bila je glavobolja, a najozbiljnija nuspojava bila je meningokokna sepsa. Vrlo česte nuspojave (1/10): glavobolja. Česte nuspojave ($\geq 1/100$ i $< 1/10$): pneumonija, infekcija gornjih dišnih puteva, nazofaringitis, infekcija mokraćnih puteva, oralni herpes, leukopenija, anemija, nesanicna, omaglica, disgeuzija, tremor, hipertenzija, kašalj, orofaringealni bol, proljev, povraćanje, mučnina, bol u abdomenu, osp, alopecija, pruritus, artralgijska, mialgijska, bol u udovima, piresija, zimica, umor, bolest nalik gripi. Manje česte nuspojave ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$): meningokokna infekcija, sepsa, septički šok, peritonitis, infekcija donjih dišnih puteva, gljivična infekcija, virusna infekcija, bronhitis, apsces, celulitis, gripa, gastrointestinalna infekcija, cistitis, infekcija, sinusitis, infekcija zuba, trombocitopenija, limfopenija, anafilaktička reakcija, preosjetljivost, smanjen apetit, depresija, anksioznost, promjene raspoloženja, parestezija, zamagljen vid, tinitus, vrtoglavica, palpitacije, ubrzana hipertenzija, hipotenzija, navale vrućine, venski poremećaj, dispneja, epistaksa, nadražaj grla, začepljenost nosa, rinoreja, konstipacija, dispepsija, distenzija abdomena, urtikarija, eritem, petehije, hiperhidroza, suha koža, mišićni grčevi, bol u kostima, bol u leđima, bol u vratu, oćicanje zglobova, oštećenje bubrega, dizurija, spontana erekcija penisa, menstrualni poremećaj, edem, nelagoda u prsištu, astenija, bol u prsištu, bol na mjestu primjene infuzije, povišena alanin aminotransferaza, povišena aspartat aminotransferaza, povišena gama-glutamilttransferaza, snižen hematokrit, snižen hemoglobin, reakcija povezana s infuzijom. Rijetke nuspojave ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$): Infekcija plijesnim iz roda *Aspergillus*, bakterijski artritis, gonokokna infekcija urogenitalnog sustava, infekcija bakterijom *Haemophilus influenzae*, impetigo, gingivitis, maligni melanom, mijelodisplastični sindrom, hemoliza, poremećaj faktora zgrušavanja, aglutinacija crvenih krvnih stanica, koagulopatija, Basedowljeva bolest, abnormalni snovi, poremećaj spavanja, sinkopa, nadražaj očne spojnice, hematoma, gastroezofagealna refluksna bolest, bol u desnima, žutica, dermatitis, depigmentacija kože, trizmus, hematurija, ekstrasvazacija, parestezija na mjestu primjene infuzije, osjećaj vrućine, pozitivan Coombsov test. **Čuvanje:** 2 °C – 8 °C. Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet: Alexion Europe SAS, 1-15, avenue Edouard Belin, 92500 Rueil-Malmaison, FRANCUSKA. Broj odobrenja za stavljanje lijeka u promet: EU/1/07/393/001. Datum prvog odobrenja: 20. lipnja 2007. Datum posljednje obnove odobrenja: 20. lipnja 2012. Datum revizije teksta: 20. rujna 2018. Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu/>.

Više informacija o lijeku SOLIRIS® zatražite e-poštom na: nus_pojave@clinres-farmacija.hr
Radi više informacija o aHUS-u nazovite: +385 1 2396 900
U slučaju upita o sigurnosti nazovite: +385 1 2396 900

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) putem internetske stranice www.halmed.hr ili potražite HALMED aplikaciju putem Google Play ili Apple App Store trgovine.



VAŽNE INFORMACIJE

POTVRDA O CIJEPLJENJU / antibiotskoj profilaksi

Kako bi se rizik od nepravilne upotrebe lijeka Soliris® sveo na najmanju moguću mjeru, u skladu s Odlukom Europske komisije i mjerama praćenja koje je ugovorio i zahtijeva CHMP Alexion će moći distribuirati lijek samo nakon pisane potvrde da je bolesnik zaista primio meningokokno cjepivo i/ili antibiotsku profilaksu.

Zato ste uz ovaj Vodič primili Potvrdu o cijepljenju/antibiotskoj profilaksi koju treba popuniti za svakog novog bolesnika i poslati tvrtki Alexion (broj faksa: +353 1 254 65 40 ili putem e-pošte: Customeroperationseu@alexion.com) zajedno s narudžbom za SOLIRIS® za novog bolesnika.

Alexion neće moći obraditi narudžbe za bolesnike za koje nije zaprimio ispunjenu Potvrdu o cijepljenju/antibiotskoj profilaksi.

Zato molimo da upišete kôd i datum rođenja bolesnika za kojega se kupuje lijek, na svim budućim narudžbama lijeka SOLIRIS®, kako bi se mogla provjeriti sukladnost s oPotvrdom cijepljenju/antibiotskoj profilaksi.



Alexion Europe SAS
1-15 avenue Edouard Belin – 92500 Rueil-Malmaison
– FRANCUSKA



SOLIRIS® je registrirani zaštitni znak tvrtke
Alexion Pharmaceuticals, Inc. Copyright © 2019.,
Alexion Pharmaceuticals, Inc. Sva prava pridržana.