Léčba přípravkem SOLIRIS®: příručka pro lékaře

Tento dokument byl schválen Státním ústavem pro kontrolu léčiv v České republice
Datum schválení dokumentu:

CO JE SOLIRIS®?[1]

Léčivý přípravek SOLIRIS® je rekombinantní humanizovaná monoklonální protilátka cílená na komplementový protein C5.

SOLIRIS chrání červené krvinky PNH před chronickou intravaskulární hemolýzou díky tomu, že se specificky a s vysokou afinitou váže na C5 protein komplementu, inhibuje jeho štěpení na C5a a C5b a brání tvorbě terminálního komplexu komplementu C5b-C9. Takto SOLIRIS inhibuje terminální komplement způsobující buněčnou hemolýzu u pacientů s PNH (paroxysmální noční hemoglobinurií).

SOLIRIS® je první humanizovanou monoklonální protilátkou cílenou na C5 složku komplementu.

- SOLIRIS® se váže na C5 složku komplementu s vysokou afinitou
- SOLIRIS® blokuje aktivaci terminálních složek komplementu C5a a C5b-9
- SOLIRIS® zachovává iniciální komponenty aktivace komplementu

SOLIRIS® INDIKACE [1]

SOLIRIS® (eculizumab) je indikován k léčbě pacientů s paroxysmální noční hemoglobinurií (PNH).

Důkaz o klinické prospěšnosti přípravku SOLIRIS® při léčbě pacientů s PNH se omezuje pouze na pacienty s anamnesou . transfuzí.



DŮLEŽITÉ BEZPEČNOSTNÍ INFORMACE [1]

Meningoková infekce:

Svým mechanismem působení zvyšuje přípravek SOLIRIS® pacientovu náchylnost k meningokokové infekci (původce *Neisseria meningitidis*).

Proto je zapotřebí, aby lékař:

- **Přinejmenším 2 týdny před podáním první dávky přípravku SOLIRIS® pacienty očkoval meningokokovou vakcínou a následně je přeočkoval** podle platných zdravotnických pokynů pro používání vakcín; Jednoznačně se doporučují čtyřvalentní vakcíny proti sérotypům A, C, Y, W135, nejlépe konjugované.
- **Sledoval,** zda se u pacientů neprojeví rané známky meningokokové infekce, okamžitě je v případě podezření vyhodnotil a podle potřeby nasadil antibiotika;
- **Předal pacientům instrukční brožuru** (Příručka pro pacienta) a podal k ní výklad, tak aby si pacienti dokonale uvědomovali nebezpečí potenciálních závažných infekcí a znali jejich příznaky a symptomy:
  - Nepříjemná bolest hlavy s nevolností nebo zvracením
  - Nepříjemná bolest hlavy se ztuhnutím šíje nebo zad
  - horečka;
  - horečka a kožní vyrážka;
  - zmatenost;
  - silná bolest svalů v kombinaci s příznaky chřipkovitého onemocnění;
  - citlivost na světlo.
- **Pacientům vydal bezpečnostní kartu pacienta** a vysvětlil jim, že tuto kartu musí nosit vždy u sebe.

Jiné systémové infekce:

U pacientů s aktivními systémovými infekcemi (zejména těch, jež jsou způsobeny opouzdřenými bakteriemi) je třeba při nasazení přípravku SOLIRIS® s ohledem na jeho mechanismus působení dbát zvýšené opatrnosti.

Reakce na infuzi:

Podobně jako u všech terapeutických proteinů může i podávání přípravku SOLIRIS® vyvolat reakci na infuzi nebo imunitní odpověď (imunogenita), která může vyústit v alergickou nebo hypersenzitivní reakci (včetně anafylaxe).

V rámci klinických studií nedošlo u žádného pacienta s PNH k infuzní reakci, která by vyžadovala vysazení přípravku SOLIRIS®.

Souhrn údajů o přípravku je uveden na str. 11

Úplné znění Souhrnu údajů o přípravku SOLIRIS®, včetně odstavce Zvláštní upozornění na meningokokové infekce.

Pacient by měl být v průběhu podávání přípravku SOLIRIS® a po dobu jedné hodiny po podání sledován. Pokud se během aplikace objeví nežádoucí reakce, lze podle uvážení lékaře snížit rychlost infuze (doba podávání by však neměla překročit dvě hodiny) nebo infuzi zastavit.

U všech pacientů se závažnou reakcí na infuzi je třeba podávání přípravku SOLIRIS® přerušit a zahájit odpovídající léčbu.

Imunogenita:

V rámci všech studií, do nichž byli zařazeni pacienti s PNH i s jinými onemocněními, byly vzácně zaznamenány případy protilátkové odpovědi s nízkým titrem protilátek.

U žádného pacienta nebyl zjištěn výskyt neutralizujících protilátek.

Souhrn údajů o přípravku je uveden na str. 11
Úplné znění Souhrnu údajů o přípravku SOLIRIS®, včetně odstavce Zvláštní upozornění na meningokokové infekce.

BEZPEČNOSTNÍ PROFIL PŘÍPRAVKU SOLIRIS® [1]

Kontraindikace

Hypersenzitivita na ekulizumab, myší proteiny nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku.

Léčbu přípravkem SOLIRIS® nezahajujte u pacientů:

- s nevyléčenou infekcí *Neisseria meningitidis*;
- kteří nemají platné očkování proti *Neisseria meningitidis*;
- kteří trpí dědičnou poruchou systému komplementu, nebo u nichž je podezření na tuto poruchu.

Pediatrická populace

Nejsou dostupné žádné údaje

Starší pacienti:

Přípravek SOLIRIS® je možné podávat pacientům ve věku 65 a více let. Neexistují žádné důkazy, na základě kterých by bylo možné se domnívat, že při léčbě starších osob jsou nutná zvláštní opatření, ačkoli zkušenosti s podáváním přípravku SOLIRIS® u této skupiny pacientů jsou dosud omezené.

Ledvinové a jaterní poruchy:

Bezpečnost a účinnost přípravku SOLIRIS® u pacientů s ledvinovými nebo jaterními poruchami nebyla zjišťována.

Fertilita, těhotenství a kojení:

Pro podávání přípravku SOLIRIS® během těhotenství nejsou k dispozici klinické údaje.

Těhotným ženám smí být SOLIRIS® podáván pouze v případě, je-li to jednoznačně nutné. Ženy, které mohou otěhotnět, musí během léčby a ještě 5 měsíců po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci.

Kojení by mělo být během léčby a ještě 5 měsíců po jejím ukončení přerušeno.

Interakce s jinými léčivými přípravky

Žádné studie interakcí nebyly provedeny.
Léčba přípravkem SOLIRIS® by neměla ovlivnit antikoagulační léčbu.

Schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny.

Nežádoucí účinky

Souhrn údajů o přípravku je uveden na str. 11

Během klinických studií byly nejčastějšími nežádoucími účinky bolesti hlavy (které byly většinou mírné a po úvodní fázi podávání přípravku SOLIRIS® ustoupily, viz dále v části Podávání přípravku SOLIRIS® pacientům), závratě, nauzea a pyrexie.

Třídy orgánových systémů podle MedDRA	Velmi časté (≥1/10)	Časté (≥1/100 až <1/10)	Méně časté (≥1/1000 až <1/100)
Poruchy krve a lymfatického systému		Trombocytopenie, hemolýza*	Koagulopatie, aglutinace červených krvinek
Srdeční poruchy			Palpitace
Poruchy ucha a labyrintu			Tinitus, vertigo
Endokrinní poruchy			Basedowova nemoc
Poruchy oka			Podrážděné spojivky, rozmazané vidění
Gastrointestinální poruchy		Bolest břicha, zácpa, průjem, dyspepsie, nauzea, zvracení	Břišní distenze, gastroezofageální reflux, bolest dásní
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Tlak v oblasti hrudníku, zimnice, vyčerpání, reakce na infúzi, edém, pyrexia, pocit slabosti (asténie*)	Bolest v oblasti hrudníku, chřipkové onemocnění, parestezie v místě podání , infuze, bolest v místě podání infuze*, pocit horkosti *
Poruchy jater a žlučových cest			Žloutenka
Poruchy imunitního systému		Anafylaktická reakce*	Hypersenzitivita
Infekce a infestace		Bronchitida, pneumonie*, gastrointestinální infekce, nazofaryngitida, opar rtu, sepse, septický šok, infekce horních cest dýchacích, infekce močových cest, cystitida*. virová infekce, meningokoková sepse, meningokoková meningitida*, bakteriální artritida*	Absces, celulitida, plísňová infekce, infekce dásní, hemofilová infekce, infekce, chřipka, infekce dolních cest dýchacích, infekce bakteriemi Neisseria, sinusitida, zubní infekce
Vyšetření		Pozitivní Coombsův test*	Zvýšená hladina alanin-aminotransferázy, zvýšená hladina aspartát-aminotransferázy, zvýšená hladina gama-glutamyltransferázy
Poruchy metabolismu a výživy			Anorexie, snížená chuť k jídlu
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Artralgie, bolest zad, myalgie, bolest krku, bolest končetin	Bolest kostí, otoky kloubů, svalový spazmus, trismus
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené			Maligní melanom, myelodysplastický syndrom
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Závratě, dysgeuzie, parestezie	Synkopa
Psychiatrické poruchy			Neobvyklé sny, úzkost, deprese, nespavost, náladovost, poruchy spánku
Poruchy ledvin a močových cest		Dysurie	Porucha ledvin
Poruchy reprodukčního systému a prsu		Spontánní ztopoření penisu	Menstruační poruchy
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Kašel, ucpaný nos, faryngolaryngeální bolest, podrážděný krk	Epistaxe, rinorhagie
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Alopecie, suchá pokožka, pruritus, vyrážka	Nadměrné pocení, petechie, depigmentace pokožky, kopřivka
Cévní poruchy			Hematom, hypotenze, návaly horka

**Nežádoucí účinky hlášené po uvedení přípravku na trh*

Tabulka 1: Nežádoucí účinky hlášené u 195 pacientů v rámci studií PNH a po uvedení přípravku na trh 1

Úplné znění Souhrnu údajů o přípravku SOLIRIS®, včetně odstavce Zvláštní upozornění na meningokokové infekce.

PŘIPRAVUJEME PACIENTA NA LÉČBU PŘÍPRAVKEM SOLIRIS® [1]

Všichni pacienti musejí být přinejmenším 2 týdny před zahájením léčby přípravkem SOLIRIS očkováni meningokokovou vakcínou, a dále pak přeočkováni v souladu s platnými zdravotnickými směrnicemi o používání vakcín.[1]

Před zahájením léčby přípravkem SOLIRIS® musí lékař:

- Informovat pacienta a vysvětlit mu rizika meningokokové infekce a dalších závažných infekcí:
  - *Vysvětlit mu, proč musí být před zahájením léčby očkován a proč bude muset být přeočkován;*
  - *Poučit ho tak, aby rozpoznal známky a symptomy závažných potenciálních infekcí;*
  - *Vysvětlit mu, k čemu slouží bezpečnostní karta pacienta a proč ji musí mít vždy při sobě;*
- Ujistit se, že pacient podaným informacím porozuměl
- Varovat ho před nebezpečím, které by hrozilo při přerušení léčby
- Sestavit a s pacientem dohodnout rozpis podávání léku
- Informovat pacienta o **PNH Registru**
- Nejpozději dva týdny před první infuzí pacienta očkovat proti bakterii *Neisseria meningitidis*

V rámci přípravy pacientů na léčbu dostává lékař pro každého pacienta tzv. soupravu pro zahájení léčby; tu mu předá a vysvětlí mu, co je při léčbě přípravkem SOLIRIS® zapotřebí.

Tato souprava pro zahájení léčby obsahuje:

- **Příručku pro pacienta k léčbě přípravkem SOLIRIS®,** která pacientovi poskytne veškeré potřebné informace o PNH, přípravku SOLIRIS® a možných nežádoucích účincích léčby a bezpečnostní upozornění týkající se léčby přípravkem SOLIRIS®
- **Bezpečnostní kartu pacienta**, kde je uvedeno, že její nositel je léčen přípravkem SOLIRIS®; dále je zde uvedeno jméno lékaře a jeho telefonní číslo. Tuto kartu musí pacient nosit stále při sobě

Souhrn údajů o přípravku je uveden na str. 11

Úplné znění Souhrnu údajů o přípravku SOLIRIS®, včetně odstavce Zvláštní upozornění na meningokokové infekce.

DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁVÁNÍ [1]

Režim dávkování zahrnuje **pětitýdenní úvodní fázi** (kdy se během prvních čtyř týdnů podává jednou za týden 600 mg a v pátém týdnu jednou 900 mg přípravku), po které **následuje udržovací fáze**, kdy se infuze (900 mg) podávají jednou za čtrnáct dní.

Dávkovací rozpis										
Před léčbou:		**úvodní fáze**					**udržovací fáze**			
≥ 2 týdny před zahájením léčby– očkování proti *Neisseria meningitidis*	Týden	1	2	3	4	5	6	7	8	9 *a následně jednou za 2 týdny*
	Dávka SOLIRIS®	600 mg	600 mg	600 mg	600 mg	900 mg	-	900 mg	-	900 mg
	Počet lékovek	2	2	2	2	3	-	3	-	3

Dávka během 14 ± 2 dní

Tabulka 1: Dávkovací rozpis

- Pevně stanovená dávka je rozhodující pro regulaci chronické hemolýzy; při prudkém vzestupu hemolýzy může být upraven interval dávkování (12 dnů namísto 14 dnů).
- Naředěný roztok přípravku SOLIRIS® by měl být podáván formou **25 – 45 minutové** intravenózní infuze.
  Celková doba podávání infuze by neměla překročit **dvě hodiny.**

Souhrn údajů o přípravku je uveden na str. 11

Úplné znění Souhrnu údajů o přípravku SOLIRIS®, včetně odstavce Zvláštní upozornění na meningokokové infekce.

Podávání přípravku SOLIRIS® pacientům [1]

Premedikace není běžně zapotřebí

SOLIRIS® se dodává v 300 mg lékovkách pro jednorázové použití.

SOLIRIS® se podává pouze formou nitrožilní infuze. Před podáním je třeba přípravek zředit na konečnou koncentraci **5 mg/ml**. Zředěný roztok je čirá bezbarvá kapalina, která musí být prakticky prostá jakýchkoli částic.

NESMÍ SE PODÁVAT VE FORMĚ TLAKOVÉ ANI BOLUSOVÉ INJEKCE

- Pokud byl zředěný roztok zchlazen, je třeba jej nechat na vzduchu ohřát na pokojovou teplotu (18 – 25 °C).
- Zavádí se jako nitrožilní infuze po dobu **25 – 45 minut**, a to samospádem, stříkačkovou pumpou nebo infuzní pumpou.
  Celková doba podávání infuze by neměla překročit dvě hodiny.
- Během podávání infuze není třeba chránit zředěný roztok před světlem.

SOLIRIS® musí podávat zdravotnický pracovník pod dohledem lékaře se zkušenostmi s léčbou pacientů s hematologickými poruchami.

Bolesti hlavy

Během klinických studií pociťovali někteří pacienti po infuzi přípravku SOLIRIS® bolesti hlavy. Tyto bolesti se objevovaly většinou po první nebo druhé infuzi. Obecně byly mírné až střední intenzity, reagovaly na jednoduchou analgezii a nevyžadovaly žádná profylaktická opatření. Ve většině případů bolesti hlavy nepřetrvávaly po skončení úvodní fáze léčby.

Souhrn údajů o přípravku je uveden na str. 11

Úplné znění Souhrnu údajů o přípravku SOLIRIS®, včetně odstavce Zvláštní upozornění na meningokokové infekce.

PŘERUŠENÍ LÉČBY [1]

Jelikož PNH je chronické onemocnění, je SOLIRIS® určen k dlouhodobé léčbě[3]. Pacienti, jimž byl SOLIRIS® nasazen, by jej měli dostávat dále i v případě, že se cítí lépe. **Pacienty**, kteří léčbu přípravkem SOLIRIS® ukončí, je třeba ještě **minimálně 8 týdnů sledovat** s ohledem na případné **známky a symptomy závažné intravaskulární hemolýzy** a další reakce.

K **závažné hemolýze** dochází tehdy, když[1]:

Hladina LDH v séru je vyšší než před léčbou

+

Některé z následujících kritérií:

- absolutní snížení velikosti klonu PNH buněk o více než 25 % v průběhu maximálně jednoho týdne
- snížení hladiny hemoglobinu pod hodnotu 5 g/dl nebo pokles hladiny hemoglobinu o více než 4 g/dl v průběhu maximálně jednoho týdne
- Angina pectoris
- změna duševního stavu
- 50% vzestup hladiny sérového kreatininu
- trombóza

Dojde-li k závažné hemolýze, je třeba zvážit tyto léčebné postupy:

krevní transfuze (červené krvinky oddělené od plazmy)

NEBO

Výměnná transfuse
Jestliže počet červených krvinek PNH (stanovených průtokovou cytometrií) je vyšší než 50 % z celkového počtu červených krvinek

+ Antikoagulace + kortikosteroidy NEBO opětovné zahájení podávání přípravku SOLIRIS®

Souhrn údajů o přípravku je uveden na str. 11

Úplné znění Souhrnu údajů o přípravku SOLIRIS®, včetně odstavce Zvláštní upozornění na meningokokové infekce.

Zvláštní opatření pro zacházení s přípravkem a jeho uchovávání [1]

Přípravek je třeba uchovávat v chladničce (2 – 8 °C) v původním balení, aby byl chráněn před světlem.
Chraňte před mrazem.

Rekonstituce a ředění by měly být prováděny v souladu se zásadami správné praxe, zejména pokud jde o asepsi.

Naředěný roztok přípravku SOLIRIS® lze před podáním uchovávat při teplotě 2 – 8 °C po dobu 24 hodin.

Pokud byl zředěný roztok zchlazen, je třeba jej před podáním nechat ohřát na pokojovou teplotu (18 - 25 °C).

ODKAZY

1. SOLIRIS® (eculizumab) Souhrn údajů o přípravku. Alexion Europe SAS.
2. Bilukha OO, Rosenstein N, for the National Center for Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention and control of meningococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2005;54:1-21.
3. Rosse WF, Hillmen P, Schreiber AD. Immune-mediated hemolytic anemia. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)*. January 2004:48-62.

POZNÁMKY

Další informace o přípravku SOLIRIS® si lze vyžádat eletronickou poštou na adrese medicalinformation.europe@alxn.com

Bližší informace o PNH lze nalézt na internetové adrese www.pnhsource.eu

V případě problémů s bezpečností přípravku volejte na číslo 800701185

SOLEU09011/CZ01

Alexion Europe SAS
25 Boulevard de l'Amiral Bruix – 75016 Paris - FRANCE

SOLIRIS® je obchodní značka firmy Alexion Pharmaceuticals, Inc.
Copyright © 2007, Alexion Pharmaceuticals, Inc. Všechna práva rezervovár
.