

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Soliris 300 mg концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Екулизумаб е хуманизирано моноклонално (IgG_{2/4κ}) антитяло, получено в NS0 клетъчна линия чрез рекомбинантна ДНК технология.

Един флакон от 30 ml съдържа 300 mg екулизумаб (eculizumab) (10 mg/ml).

След разреждане крайната концентрация на разтвора за вливане е 5 mg/ml.

Помощни вещества с известно действие: натрий (5 mmol на флакон), полисорбат 80 (6,6 mg на флакон).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор

Прозрачен, безцветен разтвор с pH 7,0.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Soliris е показан при възрастни и деца за лечение на:

- Пароксизмална нощна хемоглобинурия (ПНХ).
- Данните за клиничната полза са доказани при пациенти с хемолиза с един или повече клинични симптоми, показателни за висока активност на заболяването, независимо от анамнестичните данни за трансфузии (вж. точка 5.1).
- Атипичен хемолитичен уремичен синдром (аХУС) (вж. точка 5.1).
- Рефрактерна генерализирана миастения гравис (гМГ) при пациенти на възраст 6 и повече години, които са положителни за антитела срещу ацетилхолиновите рецептори (AChR) (вж. точка 5.1).

Soliris е показан при възрастни за лечение на:

- Заболяване от спектъра на оптичния невромиелит (ЗСОНМ) при пациенти, които са положителни за антитела срещу аквапорин-4 (AQP4), с рецидивиращ ход на заболяването (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Soliris трябва да се прилага от медицински специалист и под контрола на лекар с опит в лечението на пациенти с хематологични, бъбречни, невромускулни или невровъзпалителни нарушения.

При пациенти, които понасят добре инфузиите в клиниката, може да се помисли за инфузии в домашни условия. Решението даден пациент да получава инфузии в домашни условия трябва да се вземе след оценка и препоръка от лекуващия лекар. Инфузиите в домашни условия трябва да се извършват от квалифициран медицински специалист.

Дозировка

Пароксизмална нощна хемоглобинурия (ПНХ) при възрастни

Схемата на приложение при ПНХ за възрастни пациенти (≥ 18 годишна възраст) се състои от 5-седмична начална фаза, последвана от поддържаща фаза:

- Начална фаза: 600 mg Soliris, приложен чрез 25 – 45-минутна (35 минути $\pm$ 10 минути) интравенозна инфузия веднъж седмично през първите 4 седмици
- Поддържаща фаза: 900 mg Soliris, приложен чрез 25 – 45-минутна (35 минути $\pm$ 10 минути) интравенозна инфузия през петата седмица, последвана от 900 mg Soliris, приложен чрез 25-45-минутна (35 минути $\pm$ 10 минути) интравенозна инфузия на всеки 14 ± 2 дни (вж. точка 5.1).

Атипичен хемолитичен уремичен синдром (аХУС), рефрактерна генерализирана миастения гравис (гМГ) и заболяване от спектъра на оптичния невромиелит (ЗСОНМ) при възрастни

Схемата на приложение при аХУС, рефрактерна гМГ и ЗСОНМ за възрастни пациенти (≥ 18 -годишна възраст) се състои от 4-седмична първоначална фаза, последвана от поддържаща фаза:

- Начална фаза: 900 mg Soliris, приложен чрез 25-45-минутна (35 минути $\pm$ 10 минути) интравенозна инфузия всяка седмица през първите 4 седмици
- Поддържаща фаза: 1200 mg Soliris, приложен чрез 25-45-минутна (35 минути $\pm$ 10 минути) интравенозна инфузия през петата седмица, последвани от 1200 mg Soliris, приложен чрез 25-45-минутна (35 минути $\pm$ 10 минути) интравенозна инфузия на всеки 14 ± 2 дни (вж. точка 5.1).

Рефрактерна гМГ

Съгласно наличните данни, клиничният отговор обикновено се постига в рамките на 12 седмици лечение със Soliris. Трябва да се помисли за спиране на терапията при пациент, при който не се наблюдават признаци на терапевтична полза в рамките на 12 седмици.

Педиатрични пациенти с ПНХ, аХУС или рефрактерна гМГ

Педиатрични пациенти с ПНХ, аХУС или рефрактерна гМГ с телесно тегло ≥ 40 kg се лекуват с препоръки за дозиране за възрастни.

При педиатрични пациенти с ПНХ, аХУС и рефрактерна гМГ с телесно тегло под 40 kg схемата на приложение на Soliris се състои от:

Телесно тегло на пациента	Начална фаза	Поддържаща фаза
30 до <40 kg	600 mg седмично за първите 2 седмици	900 mg на седмица 3; след това 900 mg на всеки 2 седмици
20 до <30 kg	600 mg седмично за първите 2 седмици	600 mg на седмица 3; след това 600 mg на всеки 2 седмици
10 до <20 kg	600 mg единична доза на седмица 1	300 mg на седмица 2; след това 300 mg на всеки 2 седмици
5 до <10 kg	300 mg единична доза на седмица 1	300 mg на седмица 2; след това 300 mg на всеки 3 седмици

Soliris не е проучван при пациенти с ПНХ или рефрактерна гМГ с тегло под 40 kg. Дозировката на Soliris, която трябва да се прилага при педиатрични пациенти с ПНХ или пациенти с рефрактерна гМГ с тегло под 40 kg, е идентична с препоръката за доза, основана на теглото за педиатрични пациенти с аХУС. Въз основа на наличните фармакокинетични (ФК)/фармакодинамични (ФД) данни при пациенти с аХУС и ПНХ, лекувани със Soliris, се очаква тази схема на приложение за педиатрични пациенти, базирана на телесното тегло, да доведе до профил на ефикасност и безопасност подобен на този при възрастни. При пациенти с рефрактерна гМГ с тегло под 40 kg тази схема на прилагане, основана на теглото също се очаква да доведе до профил на ефикасност и безопасност, подобен на този при възрастни.

Допълнително дозиране на Soliris се изисква в случай на съпътстваща плазмафереза (ПФ), плазмообмен (ПО) или вливане на прясно замразена плазма (ВП), както е описано по-долу:

Вид плазмена интервенция	Най-последна доза Soliris	Допълнителна доза Soliris с всяка ПФ/ПО/ВП интервенция	Време на допълнителната доза Soliris
Плазмафереза или плазмообмен	300 mg	300 mg на всяка плазмафереза или на всеки плазмообмен	В рамките на 60 минути след всяка плазмафереза или плазмообмен
	≥ 600 mg	600 mg на всяка плазмафереза или на всеки плазмообмен	
Вливане на прясно замразена плазма	≥ 300 mg	300 mg на вливане на прясно замразена плазма	60 минути преди всяко вливане на прясно замразена плазма

Съкращения: ПФ/ПО/ВП = плазмафереза/плазмообмен/вливане на плазма

Допълнителна доза Soliris се изисква в случай на съпътстващо лечение с интравенозен имуноглобулин (i.v.Ig), както е описано по-долу (вж. също точка 4.5):

Най-последна доза Soliris	Допълнителна доза Soliris	Време на допълнителната доза Soliris
≥ 900 mg	600 mg на цикъл i.v.Ig	При първа възможност след цикъл i.v.Ig
≤ 600 mg	300 mg на цикъл i.v.Ig	

Съкращение: i.v.Ig = интравенозен имуноглобулин

Наблюдение на лечението

Пациентите с аХУС трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на тромботична микроангиопатия (ТМА) (вж. точка 4.4 Лабораторно наблюдение на аХУС).

Препоръчва се лечението със Soliris на пациента да продължи до живот, освен ако не е клинично показано прекратяване на Soliris (вж. точка 4.4).

Хора в старческа възраст

Soliris може да се прилага при пациенти на възраст 65 и повече години. Няма данни, които да предполагат, че са необходими специални предпазни мерки при лечението на по-възрастни хора, въпреки че опитът с тази група пациенти по отношение на Soliris е все още ограничен.

Бъбречни увреждания

Не се изисква корекция на дозата при пациенти с бъбречни увреждания (вж. точка 5.1).

Чернодробни увреждания

Безопасността и ефикасността на Soliris не е проучена при пациенти с чернодробни увреждания.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Soliris при деца с рефрактерна гМГ на възраст под 6 години не са установени.

Безопасността и ефикасността на Soliris при деца с ЗСОНМ на възраст под 18 години не са установени.

Начин на приложение

Да не се прилага като струйна или болус инжекция. Soliris трябва да се прилага само посредством интравенозна инфузия, както е описано по-долу.

За указания относно разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6. Разределеният разтвор на Soliris трябва да се прилага посредством интравенозна инфузия в продължение на 25 – 45 минути (35 минути $\pm$ 10 минути) при възрастни и 1-4 часа при педиатрични пациенти на възраст под 18 години чрез гравитационно подаване, помпа тип спринцовка или инфузионна помпа. Когато се извършва инфузията, не е необходимо разределеният разтвор на Soliris да се предпазва от светлина.

След инфузията пациентите трябва да се наблюдават в продължение на един час. При възникване на нежелана реакция по време на прилагането на Soliris, инфузията може да се забави или преустанови по преценка на лекаря. При забавена инфузия общото ѝ времетраене не трябва да надвишава два часа при възрастни и четири часа при педиатрични пациенти на възраст под 18 години.

Има ограничени данни за безопасност в подкрепа на инфузиите в домашни условия, препоръчват се допълнителни предпазни мерки в домашни условия, като например наличие на спешно лечение на инфузионни реакции или анафилаксия. Инфузионните реакции са описани в точки 4.4 и 4.8 на КХП.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към екулизумаб, миши протеини или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Терапия със Soliris не трябва да се започва при пациенти (вж. точка 4.4):

- с неизлекувана инфекция от *Neisseria meningitidis*
- които не са ваксинирани към момента срещу *Neisseria meningitidis*, освен ако не получават профилактично лечение с подходящи антибиотици до 2 седмици след ваксинацията.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Не се очаква Soliris да доведе до развитие на апластична анемия при пациенти с ПНХ.

Менингококова инфекция

Поради механизма на действие, прилагането на Soliris повишава възприемчивостта към менингококови инфекции (*Neisseria meningitidis*). Може да настъпи менингококово заболяване, дължащо се на всяка една серогрупа. За да се намали рискът от инфекция, всички пациенти трябва да се ваксинират най-малко 2 седмици преди приема на Soliris, освен ако рискът от забавяне на терапията със Soliris не надвишава рисковете от развитие на менингококова инфекция. Пациентите, които започват лечение със Soliris по-рано от 2 седмици след получаване на тетравалентна менингококова ваксина, трябва да получават лечение с подходящи профилактични антибиотици до 2 седмици след ваксинацията. Ваксините срещу серогрупите A, C, Y, W 135 се препоръчват при превенция на обичайните патогенни менингококови серогрупи. Препоръчва се също ваксинация срещу серогрупа B тогава, когато е налична. Пациентите трябва да бъдат ваксинирани съгласно националните ваксинационни указания за употреба на ваксините.

Ваксинацията може допълнително да активира комплемента. В резултат на това при пациентите с медиирани от комплемента заболявания, включително ПНХ, аХУС, рефрактерна гМГ и ЗСОНМ, може да се засилят признаците и симптомите на подлежащото заболяване, като например хемолиза (ПНХ), ТМА (аХУС), обостряне на МГ (рефрактерна гМГ) или рецидив (ЗСОНМ). Затова пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани за симптоми на заболяването след препоръчителната ваксинация.

Ваксинирането може да се окаже недостатъчно за предотвратяването на менингококова инфекция. Трябва да се имат предвид официалните ръководства за подходящо прилагане на антибактериални агенти. При пациенти, лекувани със Soliris, се съобщава за сериозни или фатални менингококови инфекции. Сепсисът е често срещана форма на менингококова инфекция при пациенти, лекувани със Soliris (вж. точка 4.8). Всички пациенти трябва да се наблюдават за ранни признаци на менингококова инфекция, ако има съмнения за такава, веднага да се оценят и ако е необходимо, да се лекуват с подходящи антибиотици. Пациентите трябва да бъдат информирани за тези признаци и симптоми и за действията, които трябва да предприемат, за да потърсят незабавно медицинска помощ. Лекарите трябва да обсъдят ползите и рисковете от терапията със Soliris с пациентите и да им предоставят информационна брошура за пациента и карта за безопасност на пациента (за описанието вж. Листовката).

Други системни инфекции

Поради механизма на действие Soliris трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с активни системни инфекции. Пациентите могат да имат повишена възприемчивост към инфекции, особено с *Neisseria* и капсулирани бактерии. Съобщават се сериозни инфекции, причинени от щамове *Neisseria* (различни от *Neisseria meningitidis*), включително дисеминирани гонококови инфекции.

На пациентите трябва да се предостави информация чрез Листовката за пациента, за да се увеличи познанието им относно потенциалните сериозни инфекции и относно признаците и симптомите им. Лекарите трябва да консултират пациентите относно превенцията на гонорея.

Реакции при инфузията

Приложението на Soliris може да доведе до реакции при инфузията или имуногенност, която може да причини алергични реакции или реакции на свръхчувствителност (включително анафилаксия). При клиничните изпитвания, 1 (0,9%) пациент с рефрактерна гМГ получава реакция при инфузията, която налага спиране на Soliris. Няма педиатрични пациенти с ПНХ, аХУС, рефрактерна гМГ или ЗСОНМ, проявили реакция по време на инфузията, налагаща спиране на Soliris. Приложението на Soliris трябва да се преустанови при всички пациенти, при които се появяват тежки реакции по време на инфузията и да се приложи подходяща лекарствена терапия.

Имуногенност

Във всички клинични проучвания при пациенти, лекувани със Soliris, рядко се отчитат реакции с антитела. При плацебо контролирани проучвания при ПНХ се съобщава за слаби отговори с антитела с честота (3,4%), по подобие на плацебото (4,8%).

При пациенти с аХУС, лекувани със Soliris, антитела към Soliris се откриват при 3/100 (3%) от електрохемилуминисцентния (ECL) имунотест (bridging format). 1/100 (1%) от пациентите с аХУС имат ниски позитивни стойности за неутрализиращи антитела.

В едно плацебо-контролирано проучване при рефрактерна гМГ при нито един (0/62) от лекуваните със Soliris пациенти не се установяват антилекарствени антитела (ADA) по време на 26-седмичното активно лечение, докато в едно разширено проучване при рефрактерна гМГ общо 3/117 (2,6%) са положителни за ADA при всяко посещение след изходното ниво.

Положителните резултати за ADA са преходни, тъй като не се наблюдават положителни титри

при последващите посещения и няма клинични находки при тези пациенти, предполагащи ефект на положителни ADA титри.

В едно плацебо-контролирано проучване при ЗСОНМ при 2/95 (2,1%) от лекуваните със Soliris пациенти се установяват антилекарствени антитела след изходно ниво. И двамата пациенти са отрицателни за ADA. Положителните проби за ADA са с нисък титър и преходни. Не се наблюдава връзка между развитието на антитела и клиничния отговор или нежеланите реакции.

Имунизация

Преди започването на терапия със Soliris се препоръчва пациентите с ПНХ, аХУС, рефрактерна гМГ и ЗСОНМ да инициират имунизации съгласно действащите в момента указания за имунизации. В допълнение, всички пациенти трябва да се ваксинират срещу менингококови инфекции най-малко две седмици преди да получат Soliris, освен ако рискът от забавяне на терапията със Soliris не надвишава риска от развитие на менингококова инфекция. Пациентите, които започват лечение със Soliris по-малко от 2 седмици след получаване на тетравалентна менингококова ваксина, трябва да бъдат лекувани с подходящи профилактични антибиотици до 2 седмици след ваксинацията. Ваксините срещу серогрупите А, С, Y, W 135 се препоръчват при превенция на обичайните патогенни менингококови серогрупи. Препоръчва се също ваксинация срещу серогрупа В тогава, когато е налична (вж. Менингококова инфекция).

Пациентите под 18-годишна възраст трябва да бъдат ваксинирани срещу *Haemophilus influenzae* и пневмококови инфекции и трябва строго да спазват националните препоръки за ваксинация за всяка възрастова група.

Ваксинацията може допълнително да активира комплемента. В резултат на това при пациентите с медирани от комплемента заболявания, включително ПНХ, аХУС, рефрактерна гМГ и ЗСОНМ, може да се засилят признаците и симптомите на подлежащото заболяване, като например хемолиза (ПНХ), ТМА (аХУС), обостряне на МГ (рефрактерна гМГ) или рецидив (ЗСОНМ). Затова пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани за симптоми на заболяването след препоръчителната ваксинация.

Терапия с антикоагуланти

Лечението със Soliris не следва да променя антикоагулантното лечение.

Имуносупресивни и антихолинестеразни средства

Рефрактерна гМГ

В случай че се намали дозата или се спре приложението на имуносупресивно и антихолинестеразно средство, пациентите трябва да се наблюдават внимателно за признаци на обостряне на заболяването.

Заболяване от спектъра на оптичния невромиелит

В случай че се намали дозата или се спре приложението на имуносупресивната терапия, пациентите трябва да се проследяват внимателно за признаци и симптоми на потенциален рецидив на ЗСОНМ.

Лабораторно проследяване при ПНХ

Пациентите с ПНХ трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на интраваскуларна хемолиза, включително серумните нива на лактатдехидрогеназата (ЛДХ). Пациентите с ПНХ, подложени на терапия със Soliris, трябва да се наблюдават по подобен начин за интраваскуларна хемолиза чрез измерване нивата на ЛДХ, като може да се наложи коригиране на дозата в рамките на препоръчаната схема на приложение 14±2 дни по време на поддържащата фаза (на всеки 12 дни).

Лабораторно проследяване при aXUC

Пациентите с aXUC, получаващи терапия със Soliris, трябва да се наблюдават за тромботична микроангиопатия, като се определят броят на тромбоцитите, серумната ЛДХ и серумния креатинин, и може да се наложи корекция на дозата в рамките на препоръчаната схема на приложение от 14 ± 2 дни по време на поддържаща фаза (не по-често от всеки 12 дни).

Прекратяване на лечението за ПНХ

Ако пациенти с ПНХ прекъсват лечението със Soliris, те трябва да се наблюдават внимателно за признаци и симптоми на сериозна интраваскуларна хемолиза. Сериозната хемолиза се идентифицира чрез серумни ЛДХ нива по-високи от нивата преди лечението, както и с някой от следните показатели: абсолютно намаление на ПНХ размера на клона с повече от 25% (при липса на разреждане поради трансфузия) за една седмица или по-малко; ниво на хемоглобин $< 5 \text{ g/dl}$ или намаление $> 4 \text{ g/dl}$ за една седмица или по-малко; стенокардия; промяна в менталния статус; 50% увеличение на нивото на серумния креатинин или тромбоза. Всеки пациент, който прекъсва лечение със Soliris, трябва да се наблюдава в продължение на поне 8 седмици за прояви на сериозна хемолиза или други реакции.

Ако настъпи тежка хемолиза след прекъсване на лечението със Soliris, да се обмислят следните процедури/лечения: кръвна трансфузия (еритроцитна маса) или обменна трансфузия, ако ПНХ еритроцитите са $> 50\%$ от общия брой червени кръвни клетки (ЧКК), определени чрез поточна цитометрия; антикоагулация; кортикостероиди или повторно прилагане на Soliris. При клиничните изпитвания на ПНХ 16 пациенти са прекъснали лечението със Soliris. Не е наблюдавана сериозна хемолиза.

Прекратяване на лечението за aXUC

При някои пациенти са наблюдавани усложнения на тромботична микроангиопатия (ТМА) още от 4 седмици до 127 седмици след прекратяване на лечението със Soliris. Трябва да се обмисли за прекратяване на лечението само ако е оправдано от медицинска гледна точка.

При клиничните проучвания на aXUC, 61 пациенти (21 педиатрични пациенти) прекратяват лечението със Soliris с медиана на проследяването 24 седмици. Наблюдавани са 15 тежки усложнения на тромботична микроангиопатия (ТМА) при 12 пациенти след прекратяване на лечението, а 2 тежки усложнения на ТМА възникват при други 2 пациенти, получавали схема с намалени дози Soliris извън одобрената дозова схема (вж. точка 4.2). Тежките усложнения на ТМА възникват при пациентите независимо дали те са имали идентифицирана генетична мутация, високорисков полиморфизъм или авто-антитяло. При тези пациенти възникват допълнителни сериозни медицински усложнения, включително силно влошаване на функцията на бъбреците, свързана със заболяването хоспитализация и прогресия до терминална бъбречна недостатъчност, налагаща диализа. Въпреки подновяването на Soliris след прекратяването, при един пациент възниква прогресия до терминална бъбречна недостатъчност.

Ако пациентите с aXUC прекратят лечението със Soliris, те трябва да се наблюдават внимателно за признаци и симптоми на тежки усложнения на тромботична микроангиопатия. Наблюдението може да е недостатъчно за прогнозиране или предотвратяване на тежки усложнения на тромботична микроангиопатия при пациенти с aXUC след прекратяване на Soliris.

Тежките усложнения на тромботична микроангиопатия след прекратяването могат да бъдат идентифицирани посредством (i) които и да е две или поредни измервания на всяко едно от следните: намаление на броя на тромбоцитите с 25% или повече в сравнение или с изходното ниво, или с максималния брой на тромбоцитите по време на лечението със Soliris; увеличение на серумния креатинин от 25% или повече в сравнение с изходното ниво или с надира по време на лечението със Soliris; или, увеличение на серумната ЛДХ от 25% или повече в сравнение с изходното ниво или с надира по време на лечението със Soliris; или (ii) всяко едно от следните: промяна в менталния статус или гърчове; стенокардия или диспнея; или тромбоза.

Ако възникнат тежки усложнения на тромботична микроангиопатия след прекратяването на Soliris, помислете за възобновяване на лечението със Soliris, поддържащи грижи с ПО/ВП или подходящи орган-специфични поддържащи мерки, включително бъбречна поддръжка чрез диализа, дихателна поддръжка с механична вентилация или антикоагулация.

Прекратяване на лечението за рефрактерна гМГ:

Употребата на Soliris за лечение на рефрактерна гМГ е проучена само в условията на дългосрочно приложение. Пациентите, които спрат лечението със Soliris, трябва да се наблюдават внимателно за признаци и симптоми на обостряне на заболяването.

Прекратяване на лечението за ЗСОНМ:

Употребата на Soliris за лечение на ЗСОНМ е проучена само в условията на дългосрочно приложение и ефектът на прекратяването на Soliris не е описан. Пациентите, които спрат лечението със Soliris, трябва да се проследяват внимателно за признаци и симптоми на потенциален рецидив на ЗСОНМ.

Обучителни материали

Всички лекари, които възнамеряват да предписват Soliris, трябва да са сигурни, че са запознати с ръководството за предписване за лекари. Лекарите трябва да обсъдят ползите и рисковете от терапията със Soliris с пациентите и да им предоставят информационна брошура за пациента и карта за безопасност на пациента.

Пациентите трябва да бъдат инструктирани, ако получат повишена температура, главоболие с фебрилитет и/или скованост на врата или чувствителност към светлината, незабавно да потърсят медицинска помощ, тъй като тези признаци може да са показателни за менингококова инфекция.

Помощни вещества с известно действие

Натрий

След като се разрежи с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, този лекарствен продукт съдържа 0,88 g натрий на 240 ml при максималната доза, които са еквивалентни на 44,0% от препоръчителния максимален дневен прием от 2 g натрий на СЗО за възрастен.

След като се разрежи с натриев хлорид 4,5 mg/ml (0,45%) инжекционен разтвор, този лекарствен продукт съдържа 0,67 g натрий на 240 ml при максималната доза, които са еквивалентни на 33,5% от препоръчителния максимален дневен прием 2 g натрий на СЗО за възрастен.

Полисорбат 80

Това лекарство съдържа 6,6 mg полисорбат 80 във всеки флакон (30 ml флакон), което е еквивалентно на 0,66 mg/kg или по-малко при максималната доза за възрастни пациенти и педиатрични пациенти с телесно тегло над 10 kg и е еквивалентно на 1,32 mg/kg или по-малко при максималната доза за педиатрични пациенти с телесно тегло 5 до <10 kg. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията. На базата на потенциалния инхибиторен ефект на екулизумаб върху зависимата от комплемента цитотоксичност на ритуксимаб екулизумаб може да понижи очакваните фармакодинамични ефекти на ритуксимаб.

Демонстрирано е че плазмообменът (ПО), плазмаферезата (ПФ), вливането на прясно замразена плазма (ВП) и интравенозният имуноглобулин (i.v.Ig) намаляват серумните нива на

екулизумаб. В такъв случай е необходима допълнителна доза екулизумаб. Вижте точка 4.2 за насоки в случай на съпътстващо лечение с ПО, ПФ, ВП или i.v.Ig.

Съпътстващата употреба на екулизумаб с интравенозен имуноглобулин (i.v.Ig) може да намали ефективността на екулизумаб. Наблюдавайте внимателно за намалена ефективност на екулизумаб.

Съпътстващата употреба на екулизумаб с блокери на неонаталния Fc рецептор (FcRn) може да понижи системната експозиция и да намали ефективността на екулизумаб. Наблюдавайте внимателно за намалена ефективност на екулизумаб.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

При жените с детероден потенциал трябва да се помисли за използване на подходяща контрацепция за предпазване от бременност по време на лечението и най-малко 5 месеца след последната доза екулизумаб.

Бременност

Не са провеждани добре контролирани проучвания при бременни жени, лекувани с екулизумаб. Данните от ограничен брой бременности с експозиция на екулизумаб (за изхода на по-малко от 300 случая на бременност) показват, че няма повишен риск от малформации на плода или фетална/неонатална токсичност. Поради липсата на добре контролирани проучвания обаче остават някои неизвестни. Ето защо при бременни жени се препоръчва индивидуален анализ риск/полза преди започване и по време на лечението с екулизумаб. В случай че подобно лечение се смята за необходимо по време на бременност, се препоръчва внимателно наблюдение на майката и плода в съответствие с местните указания.

Не са провеждани репродуктивни проучвания при животни с екулизумаб (вж. точка 5.3).

Известно е, че човешките IgG преминават през плацентарната бариера при хората, поради което има вероятност екулизумаб да доведе до инхибиране на крайния етап на каскадата на комплемента в кръвообращението на плода. Ето защо Soliris следва да се прилага при бременни жени само при категорична необходимост.

Кърмене

Не се очакват ефекти при кърмени новородени/кърмачета, тъй като наличните ограничени данни предполагат, че екулизумаб не се екскретира в кърмата. Поради ограниченото естество на наличните данни обаче, заедно с клиничната потребност от екулизумаб на майката, трябва да се вземат предвид ползите от кърменето за развитието и здравето и всички евентуални нежелани реакции от екулизумаб при кърмачето или от подлежащото заболяване на майката.

Фертилитет

Не са провеждани конкретни проучвания с екулизумаб по отношение на фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Soliris не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Поддържащи данни за безопасност са получени от 33 завършени клинични проучвания, в които са включени 1 555 пациенти с експозиция на екулизумаб в популации със заболявания,

медиирани от комплемента, включващи ПНХ, аХУС, рефрактерна гМГ и ЗСОНМ. Най-честата нежелана реакция е главоболие (възниква главно в началната фаза на приложението), а най-сериозната нежелана лекарствена реакция е менингококова инфекция.

Нежеланите лекарствени реакции в табличен вид

Таблица 1 представя нежеланите лекарствени реакции, наблюдавани от спонтанното съобщаване и при завършени клинични изпитвания с екулизумаб, включително проучвания при ПНХ, аХУС, рефрактерна гМГ и ЗСОНМ. Нежеланите реакции, съобщени с честота много чести ($\geq 1/10$), чести ($> 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$) или редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$), са изброени съгласно системо-органните класове и предпочитания термин. В рамките на всяко групиране по честота нежеланите лекарствени реакции са представени в ред по намаляваща сериозност.

Таблица 1: Нежелани реакции, съобщени при клиничните изпитвания на екулизумаб, включително при пациенти с ПНХ, аХУС, рефрактерна гМГ и ЗСОНМ, а така също и от постмаркетинговия опит

Системо-органни класове по MedDRA	Много чести ($\geq 1/10$)	Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$)	Редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$)
Инфекции и инфестации		Пневмония, Инфекция на горните дихателни пътища, Бронхит, Назофарингит, Инфекция на пикочните пътища, Орален херпес	Менингококова инфекция ^б , Сепсис, Септичен шок, Перитонит, Инфекция на долните дихателни пътища, Гъбична инфекция, Вирусна инфекция, Абсцес ^а , Целулит, Грип, Стомашно-чревна инфекция, Цистит, Инфекция, Синусит, Гингивит	Инфекция, дължаща се на <i>Aspergillus</i> ^в , Бактериален артрит ^в , Гонококова инфекция на пикочо-половия тракт, Инфекция, причинена от <i>Haemophilus</i> , Импетиго
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)				Малигнена меланом, Миелодиспластичен синдром
Нарушения на кръвта и лимфната система		Левкопения, Анемия	Тромбоцитопения, Лимфопения	Хемолиза*, Нарушение, свързано с коагулационен фактор, Аглутинация на червените кръвни клетки, Коагулопатия
Нарушения на имунната система			Анафилактична реакция, Свръхчувствителност	
Нарушения на ендокринната система				Болест на Graves
Нарушения на метаболизма и храненето			Намален апетит	
Психични нарушения		Безсъние	Депресия, Тревожност, Рязка смяна на настроението, Нарушен сън	Ярки сънища,

Системо-органични класове по MedDRA	Много чести ($\geq 1/10$)	Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$)	Редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$)
Нарушения на нервната система	Главоболие	Замайване	Парестезии, Тремор, Дисгеузия, Синкоп	
Нарушения на очите			Замъглено зрение	Дразнене на конюнктивата
Нарушения на ухото и лабиринта			Тинитус, Вертиго	
Сърдечни нарушения			Палпитации	
Съдови нарушения		Хипертония	Малигнена хипертония, Хипотония, Топли вълни, Нарушение на вените	Хематом
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Кашлица, Орофарингеална болка	Диспнея, Епистаксис, Дразнене на гърлото, Назална конгестия, Ринорея	
Стомашно-чревни нарушения		Диария, Повръщане, Гадене, Коремна болка	Запек, Диспепсия, Абдоминална дистензия	Гастроезофагеална рефлуксна болест, Болка във венците
Хепатобилиарни нарушения				Жълтеница
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Обрив, Пруритус, Алопекция	Уртикария, Еритема, Петехии, Хиперхидроза, Суха кожа, Дерматит	Депигментация на кожата
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Артралгия, Миалгия, Болка в крайниците	Мускулни спазми, Болка в костите, Болка в гърба, Болка във врата	Тризмус, Ставен оток
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			Бъбречно увреждане, Дизурия, Хематурия	
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата			Спонтанна ерекция на пениса	Нарушения на менструалния цикъл
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Пирексия, Умора, Грипоподобно заболяване,	Оток, Дискомфорт в гърдите, Астения, Болка в гърдите, Болка на мястото на инфузията, Студени тръпки	Екстравазация, Парестезии на мястото на инфузията, Усещане за горещина
Изследвания			Повишена аланин аминотрансфераза, Повишена аспартат аминотрансфераза, Повишена гама-глутамилтрансфераза, Понижен хематокрит, Понижен хемоглобин	Позитивен тест на Coombs ^a

Системо-органи класове по MedDRA	Много чести (≥1/10)	Чести (≥1/100 до <1/10)	Нечести (≥1/1000 до <1/100)	Редки (≥1/10 000 до <1/1000)
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции		Реакция, свързана с инфузията		

Включени проучвания: Астма (C07-002), аХУС (C08-002, C08-003, C10-003, C10-004), Дерматомиозит (C99-006), рефрактерна гМГ (C08-001, ECU-MG-301, ECU-MG-302, ECU-MG-303), Заболяване от спектъра на оптичния невромиелит (ECU-NMO-301, ECU-NMO-302), IMG (C99-004, E99-004), ПНХ (C02-001, C04-001, C04-002, C06-002, C07-001, E02-001, E05-001, E07-001, M07-005, X03-001, X03-001A), псориазис (C99-007), RA (C01-004, C97-001, C99-001, E01-004, E99-001), STEC-HUS (C11-001), SLE (C97-002). MedDRA версия 26.1.

*Вижте параграф „Описание на подбрани нежелани реакции“.

^a Абсцес включва следната група предпочитани термини (ПТ): Абсцес на крайник, Абсцес на дебелото черво, Абсцес на бъбрека, Подкожен абсцес, Зъбен абсцес, Чернодробен абсцес, Периректален абсцес, Ректален абсцес.

^b Менингококова инфекция включва следната група ПТ: Менингококова инфекция, Менингококов сепсис, Менингококов менингит.

^c НЛР, идентифицирани от постмаркетингови съобщения

Описание на подбрани нежелани реакции

При всички клинични проучвания най-сериозната нежелана реакция е менингококов сепсис, който представлява често срещана форма на менингококова инфекция при пациенти, лекувани със Soliris (вж. точка 4.4).

Съобщават се и други случаи със щамове *Neisseria*, включително сепсис, причинен от *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria sicca/subflava*, *Neisseria* неуточнен щам.

Антитела към Soliris са установени при 2% от пациентите с ПНХ, като се използва теста ELISA, при 3% от пациентите с аХУС и при 2% от пациентите със ЗСОНМ, като се използва ECL тест (bridging format). В плацебо-контролираните проучвания при рефрактерна гМГ не се наблюдават антилекарствени антитела. Както при всички протеини, има потенциална възможност за имуногенност.

В случаи на пропусната или забавена доза Soliris в клинични изпитвания на ПНХ се съобщава за случаи на хемолиза (вж. също точка 4.4).

Съобщава се за случаи на усложнения на тромботична микроангиопатия при пропусната или закъсняла доза Soliris в клиничните изпитвания на аХУС (вж. също точка 4.4).

Педиатрична популация

При пациенти деца и юноши с ПНХ (на възраст от 11 години до под 18 години), включени в педиатрично проучване на ПНХ M07-005, профилът на безопасност се оказва подобен на този, наблюдаван при възрастни пациенти с ПНХ. Най-честата нежелана лекарствена реакция, съобщавана при педиатрични пациенти, е главоболие.

При педиатрични пациенти с аХУС (на възраст от 2 месеца до под 18 години), включени в проучванията на аХУС C08-002, C08-003, C09-001r и C10-003, профилът на безопасност се оказва подобен на наблюдавания при възрастни пациенти с аХУС. Профилите на безопасност при различните педиатрични възрастови подгрупи се оказват подобни.

При педиатрични пациенти с рефрактерна гМГ (на възраст от 12 до под 18 години), включени в проучване ECU-MG-303, профилът на безопасност се оказва подобен на наблюдавания при възрастни пациенти с рефрактерна гМГ.

Популация в старческа възраст

Общо взето не се съобщава за разлики в безопасността между хора в старческа възраст (≥ 65 години) и по-млади пациенти с рефрактерна гМГ (< 65 години) (вж. точка 5.1).

Пациенти с други заболявания

Данни за безопасност от други клинични проучвания

Подкрепящи данни за безопасност са получени от 12 завършени клинични проучвания, в които са включени 934 пациенти с експозиция на екулизумаб в популации с други заболявания, различни от ПНХ, аХУС, рефрактерна гМГ или ЗСОНМ. Един неваксиниран пациент, диагностициран с идиопатична мембранозна гломерулонефропатия, е получил менингококов менингит. Нежеланите реакции, съобщени при пациенти със заболявания, различни от ПНХ, аХУС, рефрактерна гМГ или ЗСОНМ, са подобни на съобщените при пациенти с ПНХ, аХУС, рефрактерна гМГ или ЗСОНМ (вж. Таблица 1 по-горе). От тези клинични проучвания не са установени специфични нежелани реакции.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Няма съобщения за случаи на предозиране в никое от клиничните проучвания.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Инхибитори на комплемента, АТС код: L04AJ01

Soliris е рекомбинантно хуманизирано моноклонално IgG_{2/4k} антитяло, което се свързва с човешкия C5 протеин на комплемента и инхибира активирането на крайния етап на каскадата на комплемента. Антитялото на Soliris съдържа човешки константни региони и миши комплементарност-определящи региони, включени в рамката на човешките къси- и дълговерижни вариабилни региони. Soliris се състои от две дълги 448-аминокиселинни вериги и от две къси 214-аминокиселинни вериги и има молекулно тегло приблизително 148 kDa.

Soliris се произвежда в миша миеломна (NSO клетъчна линия) система за експресия и се пречиства чрез афинитетна и йоннообменна хроматография. Производственият процес на лекарствения продукт включва също и стъпки на специфична вирусна инактивация и отстраняване.

Механизъм на действие

Екулизумаб, активното вещество на Soliris, е инхибитор на крайния етап на каскадата на комплемента, който се свързва специфично, с висок афинитет, с комплементния протеин C5, като по този начин инхибира разцепването до C5a и C5b и предотвратява генерирането на

крайния комплекс на комплемента C5b-9. Екулизумаб съхранява ранните компоненти на активиране на комплемента, които са необходими за опсонизацията на микроорганизмите и клирънса на имунните комплекси.

При пациенти с ПНХ неконтролираното активиране на крайния етап на каскадата на комплемента и получената комплемент-медирана интраваскуларна хемолиза се блокират с лечението със Soliris.

При повечето пациенти с ПНХ серумни концентрации на екулизумаб от приблизително 35 микрограма/ml са достатъчни за пълното инхибиране на медирана от крайния комплекс на комплемента интраваскуларна хемолиза.

При ПНХ дългосрочното прилагане на Soliris води до бързо и устойчиво намаляване на комплемент-медираната хемолитична активност.

При пациенти с аХУС неконтролираното активиране на крайния етап на каскадата на комплемента и съответната комплемент-медирана тромботична микроангиопатия се блокират с лечението със Soliris.

Всички пациенти, лекувани със Soliris, приложен в съответствие с препоръките, показват бързо и устойчиво понижение на активността на крайния етап на каскадата на комплемента. При всички пациенти с аХУС серумните концентрации на екулизумаб от приблизително 50-100 микрограма/ml са достатъчни за практически пълно инхибиране на активността на крайния етап на каскадата на комплемента.

При аХУС дългосрочното приложение на Soliris води до бързо и устойчиво намаляване на комплемент-медираната тромботична микроангиопатия.

При пациенти с рефрактерна гМГ неконтролираното активиране на крайния етап на каскадата на комплемента причинява лизис, зависим от атакуващия мембраната комплекс (*membrane attack complex* – MAC) и C5a-зависимо възпаление в невромускулния синапс (*Neuromuscular Junction* – NMJ), водещо до нарушение на невромускулната трансмисия. Дългосрочното приложение на Soliris води до незабавно, пълно и продължително инхибиране на активността на крайния етап на каскадата на комплемента (серумни концентрации на екулизумаб ≥ 116 микрограма/ml).

При пациенти със ЗСОНМ неконтролираното активиране на крайния етап на каскадата на комплемента, причинено от автоантитела срещу AQP4, води до образуване на MAC и C5a-зависимо възпаление, в резултат от което се стига до астроцитна некроза и повишена пропускливост на кръвно-мозъчната бариера, а също и до смърт на обвиващите олигодендроцити и невроните. Дългосрочното приложение на Soliris води до незабавно, пълно и продължително инхибиране на активността на крайния етап на каскадата на комплемента (серумни концентрации на екулизумаб ≥ 116 микрограма/ml).

Клинична ефикасност и безопасност

Пароксизмална нощна хемоглобинурия

Безопасността и ефикасността на Soliris при пациенти с ПНХ с хемолиза са оценени в 26-седмично рандомизирано, двойносляпо, плацебо контролирано проучване (C04-001). Пациенти с ПНХ също са лекувани със Soliris в 52-седмично проучване с едно рамо (C04-002) и в дългосрочно разширено проучване (E05-001). Пациентите са ваксинирани с менингококова ваксина преди прилагането на Soliris. Във всички проучвания дозата на екулизумаб е 600 mg на всеки 7 ± 2 дни в продължение на 4 седмици, последвана от 900 mg доза 7 ± 2 дни по-късно, а след това – доза от 900 mg на всеки 14 ± 2 дни по време на цялото времетраене на проучването. Soliris е приложен чрез интравенозна инфузия в продължение на 25-45 минути (35 минути $\pm$ 10 минути). Започнат е също наблюдационен, неинтервенционален регистър при пациенти с ПНХ (M07-001), за да се характеризират естественият ход на ПНХ при нелекувани пациенти и клиничните резултати по време на лечението със Soliris.

В C04-001 проучването (TRIUMPH) пациенти с ПНХ с поне 4 инфузии през изминалите 12 месеца, с най-малко 10% ПНХ клетки, потвърдени чрез поточна цитометрия, и брой на тромбоцитите поне 100 000/микролитър са рандомизирани на Soliris (n=43) или с плацебо (n=44). Преди рандомизирането всички пациенти са преминали през начален период на наблюдение, за да се потвърди необходимостта от трансфузия на ЧКК и за определяне на концентрацията на хемоглобин („началната точка”), спрямо която да се определи стабилизацията на хемоглобина и резултата от трансфузията за всеки пациент. Началната точка на хемоглобина е по-малка или равна на 9 g/dl при пациенти със симптоми и по-малка или равна на 7 g/dl при пациенти без симптоми. Първичните крайни точки на ефикасност са стабилизацията на хемоглобина (пациенти, които поддържат концентрация на хемоглобина над началната точка на хемоглобин и избягват трансфузия на ЧКК през целия 26-седмичен период) и необходимостта от трансфузия на кръв. Умората и качеството на живот, свързано със здравето, са съответните вторични крайни точки. Проследяването на хемолизата е извършено главно чрез измерване на серумните нива на ЛДХ, а делът на ПНХ ЧКК е проследен чрез поточна цитометрия. Пациентите, които приемат антикоагуланти и системни кортикостероиди на изходно ниво, са продължили с лечението си с тях. Основните изходни характеристики са балансирани (вж. Таблица 2).

В неконтролираното C04-002 проучване (SHEPHERD) ПНХ пациентите с поне една трансфузия за периода от предшестващите 24 месеца и най-малко 30 000 тромбоцити/микролитър са получавали Soliris за период от 52 седмици. Съпътстващото лечение включва антитромботични средства при 63% от пациентите и системни кортикостероиди при 40% от пациентите. Изходните характеристики са показани в Таблица 2.

Таблица 2: Характеристики и демографски данни за пациентите в C04-001 и C04-002

Параметър	C04-001		C04-002
	Плацебо N = 44	Soliris N = 43	Soliris N = 97
Средна възраст (SD)	38,4 (13,4)	42,1 (15,5)	41,1 (14,4)
Пол – жени (%)	29 (65,9)	23 (53,5)	49 (50,5)
Анамнеза за апластична анемия или MDS - първичен миелодиспластичен синдром (%)	12 (27,3)	8 (18,7)	29 (29,9)
Съпътстващи антикоагуланти (%)	20 (45,5)	24 (55,8)	59 (61)
Съпътстващи стероиди/имуносупресивно лечение (%)	16 (36,4)	14 (32,6)	46 (47,4)
Прекъснато лечение	10	2	1
PRBC през изтеклите 12 месеца (медианно (Q1,Q3))	17,0 (13,5; 25,0)	18,0 (12,0; 24,0)	8,0 (4,0; 24,0)
Средна стойност на Hgb (g/dl) при началната точка (SD)	7,7 (0,75)	7,8 (0,79)	N/A
Нива на ЛДХ преди лечението (медиана, U/l)	2234,5	2032,0	2051,0
Свободен хемоглобин на изходно ниво (медиана, mg/dl)	46,2	40,5	34,9

При TRIUMPH проучването при пациентите, лекувани със Soliris, значително намалява ($p<0,001$) хемолизата, което води до подобряване на анемията, показано от подобрената стабилизация на хемоглобина и намалената необходимост от ЧКК-трансфузии, в сравнение с пациентите, лекувани с плацебо (вж. Таблица 3). Тези резултати са наблюдавани при пациенти от всяко от трите пред-проучвателни ЧКК-трансфузионни нива (4-14 единици; 15-25 единици; >25 единици). След три седмици лечение със Soliris пациентите показват по-малка умора и подобрение в качеството на живот, свързано със здравето. Поради обема и продължителността на проучването, ефектите на Soliris върху случаи на тромбоза не могат да се определят. При

SHEPHERD проучването 96 от 97 участващи пациенти са завършили проучването (един пациент е починал поради случай на тромбоза). Намаляване на интраваскуларната хемолиза, измерено чрез серумните ЛДХ нива, е поддържано през периода на лечение и е довело до по-често избягване на трансфузии, намаляване на необходимостта от ЧКК-трансфузия и по-малка умора. Вж. Таблица 3.

Таблица 3: Резултати за ефикасност от C04-001 и C04-002

	C04-001			C04-002*	
	Плацебо N = 44	Soliris N = 43	P – стойност	Soliris N = 97	P – стойност
Процент пациенти със стабилизиран нива на хемоглобин в края на проучването	0	49	< 0,001	N/A	
Трансфузирани PRBC по време на лечението (медиана)	10	0	< 0,001	0	< 0,001
Избягване на трансфузия по време на лечението (%)	0	51	< 0,001	51	< 0,001
Нива на ЛДХ в края на проучването (медиана, U/l)	2 167	239	< 0,001	269	< 0,001
AUC на ЛДХ в края на проучването (медиана, U/l x ден)	411 822	58 587	< 0,001	-632 264	< 0,001
Свободен хемоглобин в края на проучването (медиана, mg/dl)	62	5	< 0,001	5	< 0,001
FACIT-Умора (размер на ефекта)		1,12	< 0,001	1,14	< 0,001

*Резултатите от проучване C04-002 се отнасят за сравнения за периода преди и след лечението.

От 195 пациенти, участвали в C04-001, C04-002 и други начални проучвания, пациентите с ПНХ, лекувани със Soliris, са включени в дългосрочно разширено проучване (E05-001). При всички пациенти се забелязва устойчиво намаляване на интраваскуларната хемолиза за целия период на експозиция на Soliris от 10 до 54 месеца. Случаите на тромбоза са по-малко при лечение със Soliris, отколкото за същия период от време преди лечението. Това обаче е показано при неконтролирани клинични изпитвания.

Регистърът за ПНХ (M07-001) е използван за оценка на ефикасността на Soliris при пациенти с ПНХ без анамнеза за трансфузия на ЧКК. Тези пациенти са имали висока активност на заболяването, което се доказва от повишената хемолиза (ЛДХ $\geq 1,5$ х ГГН) и наличие на свързани клинични симптоми: умора, хемоглобинурия, коремна болка, задух (диспнея), анемия (хемоглобин <100 g/l), тежка нежелана съдова реакция (включително тромбоза), дисфагия или еректилна дисфункция.

В Регистъра за ПНХ е констатирано, че пациентите, лекувани със Soliris, имат понижение на хемолізата и свързаните симптоми. На 6 месеца, пациентите, лекувани със Soliris, без анамнеза за трансфузия на ЧКК, имат значимо ($p < 0,001$) намалени нива на ЛДХ (медиана на ЛДХ 305 U/l; Таблица 4). Освен това 74% от пациентите без анамнеза за трансфузия и лекувани със Soliris получават клинично значими подобрения на скората по FACIT-Fatigue (т.е. увеличение от 4 или повече пункта) и 84% на скората за умора по EORTC (т.е. понижение от 10 или повече пункта).

Таблица 4: Резултати за ефикасност (ниво на ЛДХ и FACIT-Fatigue) при пациенти с ПНХ без анамнеза за трансфузия в M07-001

M07-001	
Параметър	Soliris Без трансфузия
Ниво на ЛДХ на изходно ниво (медиана, U/l)	N=43 1447
Ниво на ЛДХ на 6 месеца (медиана, U/l)	N=36 305
Скор от FACIT-Fatigue на изходно ниво (медиана)	N=25 32
Скор от FACIT-Fatigue на последната налична оценка (медиана)	N=31 44

FACIT-Fatigue се измерва по скала от 0-52, като по-високите стойности показват по-слаба умора

Атипичен хемолитичен уремичен синдром

За оценка на ефикасността на Soliris при лечението на aXUC са използвани данни от 100 пациенти в четири проспективни контролирани проучвания, три при възрастни пациенти и юноши (C08-002A/B C08-003A/B, C10-004) едно при педиатрични пациенти и при юноши (C10-003) и 30 пациенти в едно ретроспективно проучване (C09-001r).

Проучване C08-002A/B е проспективно, контролирано, открито проучване, което набира пациенти в ранна фаза на aXUC с данни за клинични прояви на тромботична ангиопатия с брой на тромбоцитите $\leq 150 \times 10^9/l$ независимо от ПО/ВП и ЛДХ и серумен креатинин над горните граници на нормата.

Проучване C08-003A/B е проспективно, контролирано, открито проучване, което набира пациенти с по-дългосрочна aXUC без видими данни за клинични прояви на тромботична ангиопатия, които получават дългосрочно ПО/ВП (≥ 1 ПО/ВП терапия на всеки две седмици и не повече от 3 линии лечение с ПО/ВП на седмица в продължение на най-малко 8 седмици преди първата доза). Пациентите и в двете проспективни проучвания са лекувани със Soliris в продължение на 26 седмици и повечето пациенти се включват в дългосрочно, открито разширено проучване. Всички пациенти, включени в двете проспективни проучвания, са имали ниво на ADAMTS-13 над 5%.

Пациентите са получили менингококова ваксина преди получаването на Soliris или са получавали лечение с подходящ антибиотик до 2 седмици след ваксинацията. Във всички проучвания дозата Soliris при възрастни пациенти и пациенти юноши с aXUC е 900 mg на всеки 7 ± 2 дни в продължение на 4 седмици, последвана от 1 200 mg 7 ± 2 дни по-късно, след това 1 200 mg на всеки 14 ± 2 дни до края на проучването. Soliris е прилаган като интравенозна инфузия в продължение на 35 минути. Схемата на дозиране при педиатричните пациенти и юношите с тегло под 40 kg е определена на базата на фармакокинетична (ФК) симулация, която определя препоръчителната доза и график въз основа на телесното тегло (вж. точка 4.2).

Първичните крайни цели включват промяната в броя на тромбоцитите от изходното ниво в проучване C08-002A/B и състояние без прояви на тромботична микроангиопатия (ТМА) в проучване C08-003A/B. Допълнителни крайни цели са честота на свързани с ТМА интервенции, нормализиране на хематологичните показатели, пълен отговор на ТМА, промени в ЛДХ, бъбречна функция и качество на живот. Състоянието без прояви на ТМА се дефинира като отсъствие в продължение на най-малко 12 седмици на следното: намаление на броя на тромбоцитите от $> 25\%$ от изходното ниво, ПО/ВП и нова диализа. ТМА интервенциите се дефинират като ПО/ВП или нова диализа. Нормализирането на хематологичните показатели се дефинира като нормализиране на броя на тромбоцитите и нивата на ЛДХ, поддържани при ≥ 2 последователни измервания в продължение на ≥ 4 седмици. Пълният отговор на ТМА се

дефинира като нормализиране на хематологичните показатели и $\geq 25\%$ намаление на серумния креатинин поддържан при ≥ 2 последователни измервания в продължение на ≥ 4 седмици. Характеристиките на изходно ниво са показани в Таблица 5.

Таблица 5: Демографски данни и характеристики на пациентите в C08-002A/B и C08-003A/B

Параметър	C08-002A/B	C08-003A/B
	Soliris N = 17	Soliris N = 20
Време от първата диагноза до скрининга в месеци, медиана (min, max)	10 (0,26; 236)	48 (0,66; 286)
Време от текущата клинична проява на ТМА до скрининга в месеци, медиана (min, max)	< 1 (<1; 4)	9 (1; 45)
Брой ПО/ВП процедури за текущата клинична проява на ТМА, медиана (min, max)	17 (2; 37)	62 (20; 230)
Брой ПО/ВП процедури в 7-те дни преди първата доза екулизумаб, медиана (min, max)	6 (0; 7)	2 (1; 3)
Брой тромбоцити на изходно ниво ($\times 10^9/l$), средно (SD)	109 (32)	228 (78)
ЛДХ на изходно ниво (U/l), средно (SD)	323 (138)	223 (70)
Пациенти без открита мутация, n (%)	4 (24)	6 (30)

Пациентите в проучване на аХУС C08-002A/B получават Soliris в продължение на минимум 26 седмици. След приключване на първоначалния период на лечение от 26 седмици повечето пациенти продължават да получават Soliris, като се включват в разширено проучване. В проучване на аХУС C08-002A/B медианното времетраене на лечението със Soliris е приблизително 100 седмици (диапазон: от 2 до 145 седмици).

Намаление на активността на крайния етап на каскадата на комплемента и увеличение на броя на тромбоцитите по отношение на изходното ниво се наблюдават след започване на Soliris. При всички пациенти след започването на Soliris се забелязва намаление на активността на крайния етап на каскадата на комплемента. Таблица 6 обобщава резултатите за ефикасност за проучване на аХУС C08-002A/B. Всички оценки на крайните точки за ефикасност се подобряват или се запазват през 2 години лечение. Пълен отговор на ТМА се запазва от всички респондери. Когато лечението продължава повече от 26 седмици, още двама пациенти постигат и запазват пълен отговор на ТМА поради нормализиране на ЛДХ (1 пациент) и намаляване на серумния креатинин (2 пациенти).

Бъбречната функция, измерена чрез eGFR, се подобрява и се запазва по време на лечението със Soliris. Четирима от петимата пациенти, изискващи диализа в началото на проучването, са в състояние да прекратят диализата, докато трае лечението със Soliris, а един пациент развива необходимост от нова диализа. Пациентите съобщават подобро свързано със здравето качество на живота (КЖ).

В проучване на аХУС C08-002A/B отговорите на Soliris са подобни при пациенти със и без открити мутации в гените, кодиращи белтъци - регулаторни фактори на комплемента.

Пациентите в проучване на аХУС C08-003A/B получават Soliris в продължение на минимум 26 седмици. След приключване на първоначалния период на лечение от 26-седмици повечето пациенти продължават да получават Soliris, като се включват в разширено проучване. В аХУС проучване C08-003A/B медианата на времетраене на лечението със Soliris е приблизително 114 седмици (диапазон: от 26 до 129 седмици). Таблица 6 обобщава резултатите за ефикасност за аХУС проучване C08-003A/B.

В аХУС проучване C08-003A/B отговорите на Soliris са подобни при пациенти със и без открити мутации в гените, кодиращи белтъци – регулаторни фактори на комплемента. Намаление на активността на крайния етап на каскадата на комплемента се наблюдава при всички пациенти след започване на Soliris. Всички оценки на крайните точки за ефикасност се подобряват или се запазват през 2 години лечение. Пълен отговор на ТМА се запазва от всички

респондери. Когато лечението продължава повече от 26 седмици, още шест пациенти постигат и запазват пълен отговор на ТМА поради намаляване на серумния креатинин. Никой пациент не изисква нова диализа със Soliris. Бъбречната функция, измерена с медиана на eGFR, се увеличава по време на лечението със Soliris.

Таблица 6: Резултати за ефикасност в проспективните проучвания на aXUC C08-002A/B и C08-003A/B

	C08-002A/B N=17		C08-003A/B N=20	
	На 26 седмици	На 2 години ¹	На 26 седмици	На 2 години ¹
Нормализация на броя на тромбоцитите Всички пациенти, n (%) (95% ДИ) Пациенти с отклонения на изходното ниво, n/n (%)	14 (82) (57-96) 13/15 (87)	15 (88) (64-99) 13/15 (87)	18 (90) (68-99) 1/3 (33)	18 (90) (68-99) 1/3 (33)
Състояние без промени на ТМА, n (%) (95% ДИ)	15 (88) (64-99)	15 (88) (64-99)	16 (80) (56-94)	19 (95) (75-99)
Честота на интервенциите, свързани с ТМА Ежедневна честота преди екулизумаб, медиана (min, max) Ежедневна честота по време на екулизумаб, медиана (min, max) P-стойност	0,88 (0,04; 1,59) 0 (0; 0,31) <i>P</i> <0,0001	0,88 (0,04; 1,59) 0 (0; 0,31) <i>P</i> <0,0001	0,23 (0,05; 1,09) 0 <i>P</i> <0,0001	0,23 (0,05; 1,09) 0 <i>P</i> <0,0001
Подобрение на ХБЗ с ≥1 стадий n (%) (95% ДИ)	10 (59) (33-82)	12 (71) (44-90)	7 (35) (15-59)	12 (60) (36-81)
Промяна на eGFR ml/min/1,73 m ² : медиана (диапазон)	20 (-1; 98)	28 (3; 82)	5 (-1; 20)	11 (-42; 30)
Подобрение на eGFR ≥15 ml/min/1,73 m ² , n (%) (95% ДИ)	8 (47) (23-72)	10 (59) (33-82)	1 (5) (0-25)	8 (40) (19-64)
Промяна в Hgb > 20 g/l, n (%) (95% ДИ)	11 (65) (38-86) ²	13 (76) (50-93)	9 (45) (23-68) ³	13 (65) (41-85)
Нормализиране на хематологичните показатели, n (%) (95% ДИ)	13 (76) (50-93)	15 (88) (64-99)	18 (90) (68-99)	18 (90) (68-99)
Пълен ТМА отговор, n (%) (95% ДИ)	11(65) (38-86)	13(76) (50-93)	5 (25) (9-49)	11(55) (32-77)

¹При гранична стойност на данните (20 април 2012)

²Проучване C08-002: 3 пациенти, получават стимулиращи еритропоезата средства, което се прекратява след инициране на екулизумаб

³Проучване C08-003: 8 пациенти, получават стимулиращи еритропоезата средства, което се прекратява при 3 от тях по време на терапията с екулизумаб

Проучването на aXUC C10-004 включва 41 пациенти, които показват признаци на тромботична микроангиопатия (ТМА). За да бъдат пациентите подходящи за включване, от тях се изисква да имат брой тромбоцити < долната граница на нормалния диапазон (LLN), данни за хемолiza като повишение на серумната ЛДХ и серумния креатинин над горните граници на нормата, без необходимост от дългосрочна диализа. Медианата на възрастта на пациентите е 35 (диапазон: 18 до 80 години). Всички пациенти, включени в проучването на aXUC C10-004, имат ниво на ADAMTS-13 над 5%. Петдесет и един процента от пациентите имат установена мутация в регулаторните фактори на комплемента или авто-антитяло. Общо 35 пациенти получават

ПО/ВП преди екулизумаб. Таблица 7 обобщава основните клинични и свързани със заболяването характеристики на изходно ниво на пациентите, включени в аХУС C10-004.

Таблица 7: Характеристики на изходно ниво на пациентите, включени в проучването на аХУС C10-004

Параметър	Проучване на аХУС C10-004 N = 41
Време от диагностицирането на аХУС до първата доза от проучването (месеци), медиана (min, max)	0,79 (0,03; 311)
Време от текущото клинично проявление на ТМА до първата доза от проучването (месеци), медиана (min, max)	0,52 (0,03; 19)
Брой тромбоцити на изходното ниво ($\times 10^9/l$), медиана (min, max)	125 (16; 332)
ЛДХ на изходното ниво (U/l), медиана (min, max)	375 (131; 3318)
eGFR на изходното ниво (ml/min/1,73m ²), медиана (min, max)	10 (6; 53)

Пациентите в проучването на аХУС C10-004 получават Soliris в продължение на минимум 26 седмици. След завършване на първия 26-седмичен период на лечение повечето пациенти избират да продължат на дългосрочна доза.

След започването на Soliris се наблюдава намаляване на активността на крайния етап на каскадата на комплемента и увеличение на броя на тромбоцитите в сравнение с изходното ниво. Soliris намалява признаците на комплемент-медираната ТМА активност, както се демонстрира от увеличението на средния брой на тромбоцитите от изходното ниво до 26 седмици. В аХУС C10-004 средният брой ($\pm$ SD) тромбоцити се увеличава от $119 \pm 66 \times 10^9/l$ на изходното ниво до $200 \pm 84 \times 10^9/l$ с по една седмица; този ефект се запазва през всичките 26 седмици (среден брой тромбоцити ($\pm$ SD) на седмица 26: $252 \pm 70 \times 10^9/l$). Бъбречната функция, измерена чрез eGFR, се подобрява по време на терапията със Soliris. Двадесет от 24-те пациенти, на които се налага диализа на изходното ниво, са в състояние да преустановят диализата по време на лечението със Soliris. Таблица 8 обобщава резултатите за ефикасност за проучването на аХУС C10-004.

Таблица 8: Резултати за ефикасност в проспективното проучване на аХУС C10-004

Параметър за ефикасност	Проучване на аХУС C10-004 (N = 41) На 26 седмици
Промяна в броя тромбоцити до седмица 26 ($10^9/l$)	111 (-122; 362)
Нормализиране на хематологичните показатели, n (%)	36 (88)
Медиана на продължителността на нормализирането на хематологичните показатели, седмици (диапазон) ¹	46 (10; 74)
Пълен ТМА отговор, n (%)	23 (56)
Медиана на продължителността на пълен ТМА отговор, седмици (диапазон) ¹	42 (6; 74)
Състояние без прояви на ТМА, n (%)	37 (90)
95% ДИ	77; 97
Честота на дневните ТМА интервенции, медиана (диапазон)	
Преди екулизумаб	0,63 (0; 1,38)
При лечение с екулизумаб	0 (0; 0,58)

¹ Граничната стойност на данните (4 септември 2012 г.) с медиана на продължителността на терапията със Soliris от 50 седмици (диапазон: 13 седмици до 86 седмици)

Дългосрочното лечение със Soliris (медиана 52 седмици, с диапазон от 15 до 126 седмици) се свързва с повишен процент клинично значими подобрения при възрастни пациенти с аХУС. Когато лечението със Soliris продължава повече от 26 седмици, още трима пациенти (общо 63% от пациентите) постигат пълен отговор на ТМА, а още четирима пациенти (общо 98% от пациентите) постигат нормализиране на хематологичните показатели. При последната оценка 25 от 41 пациенти (61%) постигат подобрение на eGFR от ≥ 15 ml/min/1,73 m² от изходното ниво.

Рефрактерна генерализирана миастения гравис

Данните от 139 пациенти в две проспективни контролирани проучвания (проучвания C08-001 и ECU-MG-301) и едно открито разширено проучване (проучване ECU-MG-302) са използвани за оценка на ефикасността на Soliris при лечението на пациенти с рефрактерна гМГ.

Проучване ECU-MG-301 (REGAIN) е 26-седмично, двойносляпо, рандомизирано плацебо-контролирано, многоцентрово проучване фаза 3 на Soliris при пациенти, които не са повлияни от предходни терапии и остават симптоматични. Сто и осемнадесет (118) от всичките 125 (94%) пациенти завършват 26-седмичния период на лечение и впоследствие 117 (94%) пациенти са включени в проучване ECU-MG-302 – открито, многоцентрово дългосрочно разширено проучване за безопасност и ефикасност, при което всички пациенти получават лечение със Soliris.

В проучване ECU-MG-301 пациентите с гМГ с положителен серологичен тест за анти-AChR антитела, клинична класификация по MGFA (Американска фондацията за миастения гравис – Myasthenia Gravis Foundation of America) клас II до IV и общ MG-ADL скор ≥ 6 , са рандомизирани или на Soliris (n = 62), или на плацебо (n = 63). Всички включени в изпитването пациенти са с рефрактерна гМГ и отговарят на следните предварително зададени критерии:

1) Неуспешно лекувани в продължение на най-малко една година с 2 или повече имunosупресивни средства (в комбинация или като монотерапия), т.е. пациентите продължават да имат проблеми с дейностите от ежедневиия живот въпреки имunosупресивните средства

ИЛИ

2) Имат поне една неуспешна имуносупресивна терапия и необходимост от дългосрочен плазмен обмен (ПО) или i.v.Ig за контролиране на симптомите, т.е. пациентите се нуждаят от редовен ПО или i.v.Ig за контрол на мускулната слабост най-малко на всеки 3 месеца през предходните 12 месеца.

Пациентите получават менингококова ваксинация преди да започнат лечение със Soliris или профилактично лечение с подходящи антибиотици до 2 седмици след ваксинацията. В проучванията ECU-MG-301 и ECU-MG-302 дозата Soliris при възрастни пациенти с рефрактерна гМГ е 900 mg на всеки 7 ± 2 дни в продължение на 4 седмици, последвана от 1 200 mg на Седмица 5 ± 2 дни, след това 1 200 mg на всеки 14 ± 2 дни за продължителността на проучването. Soliris се прилага като интравенозна инфузия в продължение на 35 минути.

Таблица 9 представя характеристиките на изходно ниво на пациентите с рефрактерна гМГ, включени в проучване ECU-MG-301.

Таблица 9: Демографски данни и характеристики на пациентите в проучване ECU-MG-301

	Soliris (n=62)	Плацебо (n=63)
Възраст при диагнозата МГ (години), Средна (min, max)	38,0 (5,9; 70,8)	38,1 (7,7; 78,0)
Жени, n (%)	41 (66,1)	41 (65,1)
Продължителност на МГ (години), Средна (min, max)	9,9 (1,3; 29,7)	9,2 (1,0; 33,8)
MG-ADL скор на изходно ниво		
Средна стойност (SD)	10,5 (3,06)	9,9 (2,58)
Медиана	10,0	9,0
QMG скор на изходно ниво		
Средна стойност (SD)	17,3 (5,10)	16,9 (5,56)
Медиана	17,0	16,0
≥3 предходни имуносупресивни терапии* след диагнозата, n (%)	31 (50,0)	34 (54,0)
Брой пациенти с предходни обостряния след диагнозата, n (%)	46 (74,2)	52 (82,5)
Брой пациенти с предходни МГ кризи след диагнозата, n (%)	13 (21,0)	10 (15,9)
Предходна вентилаторна подкрепа след диагнозата, n (%)	15 (24,2)	14 (22,2)
Предходна интубация след диагнозата (MGFA клас V), n (%)	11 (17,7)	9 (14,3)

* Имуносупресорите включват, но без да са ограничени до: кортикостероиди, азатиоприн, микофенолат, метотрексат, циклоспорин, такролимус или циклофосфамид.

Първичната крайна точка на проучване ECU-MG-301 е промяната от изходното ниво в общия скор за Профил на дейностите от ежедневния живот при МГ (MG Activities of Daily Living Profile, MG-ADL – съобщавана от пациентите мярка за резултат, валидирана при гМГ) на Седмица 26. Първичният анализ на MG-ADL е извършен с Worst-Rank ANCOVA със среден ранг 56,6 за Soliris и 68,3 за плацебо на базата на 125 пациенти в проучването ($p=0,0698$).

Ключовата вторична крайна точка е промяната от изходното ниво в общия скор за Количествената точкова система при МГ (Quantitative MG Scoring System, QMG – съобщавана от лекаря мярка за резултат, валидирана при гМГ) на Седмица 26. Първичният анализ на QMG е извършен с Worst-Rank ANCOVA със среден ранг 54,7 за Soliris и 70,7 за плацебо на базата на 125 пациенти в проучването ($p=0,0129$).

Резултатите за ефикасност при анализите на предварително зададените многократни измервания на първичната и вторичните крайни точки са дадени в Таблица 10.

Таблица 10: ECU-MG-301 Промяна в резултатите за ефикасност от изходно ниво до Седмица 26

Крайни точки за ефикасност: Промяна в общия скор от изходно ниво на Седмица 26	Soliris (n=62) (SEM)	Плацебо (n=63) (SEM)	Промяна при Soliris спрямо плацебо – средна разлика на най-малките квадрати (95% ДИ)	p-стойност (с използване на анализ на многократни измервания)
MG-ADL	-4,2 (0,49)	-2,3(0,48)	-1,9 (-3,3; -0,6)	0,0058
QMG	-4,6 (0,60)	-1,6 (0,59)	-3,0 (-4,6; -1,3)	0,0006
MGC	-8,1 (0,96)	-4,8 (0,94)	-3,4 (-6,0; -0,7)	0,0134
MG-QoL-15	-12,6 (1,52)	-5,4 (1,49)	-7,2 (-11,5; -3,0)	0,0010

SEM = Стандартна грешка при средната стойност (Standard Error of the Mean), ДИ = Доверителен интервал, MGC= Миастения гравис, съставна (Myasthenia Gravis Composite), MG-QoL15= Качество на живот при миастения гравис (Myasthenia Gravis Quality of Life) 15

При проучване ECU-MG-301 клиничен респондер при общия скор за MG-ADL се дефинира като пациент с подобрение от най-малко 3 пункта. Делът на пациентите с клиничен отговор на Седмица 26 без спасителна терапия е 59,7% при Soliris в сравнение с 39,7% при плацебо (p=0,0229).

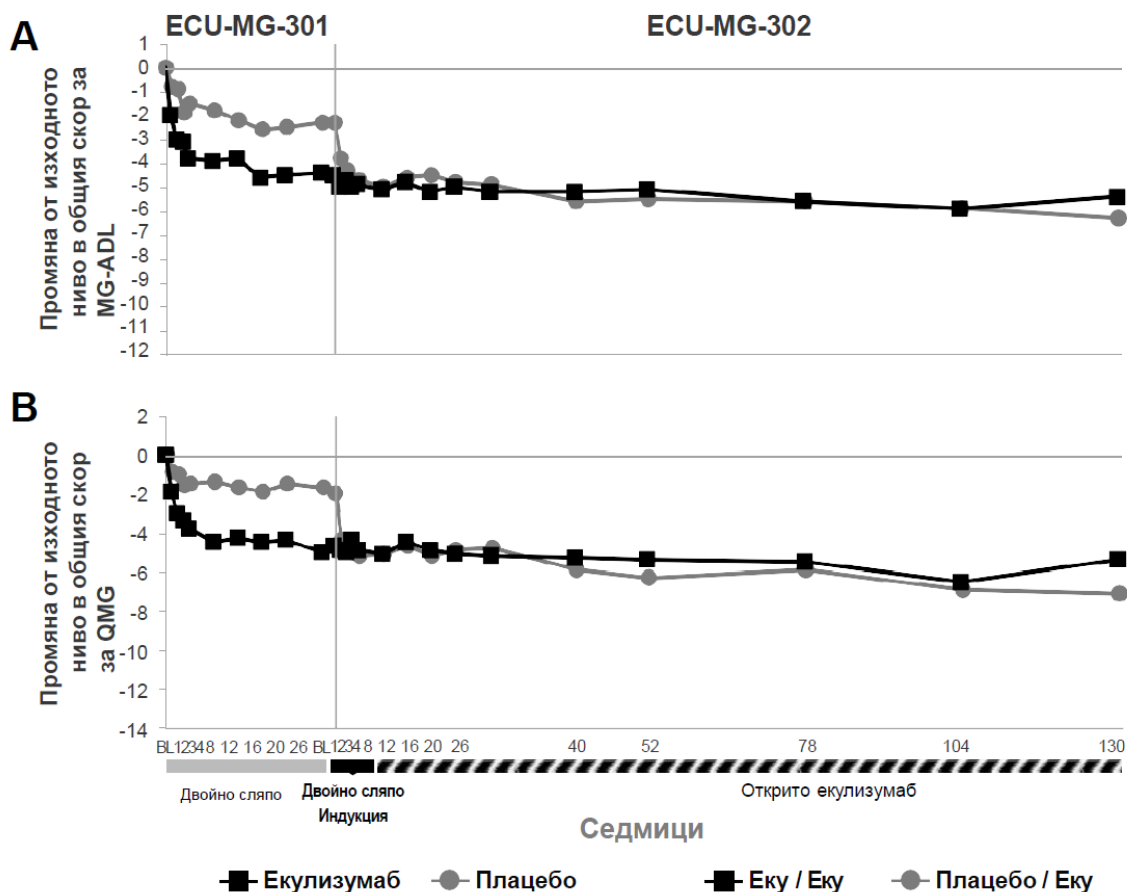
При проучване ECU-MG-301 клиничен респондер при общия скор за QMG се дефинира като пациент с подобрение от най-малко 5 пункта. Делът на пациентите с клиничен отговор на Седмица 26 без спасителна терапия е 45,2% при Soliris в сравнение с 19% при плацебо (p = 0,0018).

Таблица 11 представя преглед на пациентите, съобщаващи клинично влошаване, и пациентите, на които се налага спасителна терапия за периода от 26 седмици.

Таблица 11: Клинично влошаване и спасителна терапия в ECU-MG-301

Променлива	Статистика	Плацебо (N=63)	Soliris (N=62)
Общ брой пациенти, съобщаващи клинично влошаване	n (%)	15 (23,8)	6 (9,7)
Общ брой пациенти, нуждаещи се от спасителна терапия	n (%)	12 (19,0)	6 (9,7)

От всичките 125 пациента, включени в ECU-MG-301, впоследствие 117 пациенти са включени в дългосрочно разширено проучване (проучване ECU-MG-302), при което всички получават Soliris. Пациентите, които преди това са лекувани със Soliris в проучване ECU-MG-301, продължават да демонстрират продължителен ефект на Soliris при всички измервания (MG-ADL, QMG, MGC и MG-QoL15) в продължение на допълнителни 130 седмици на лечение с екулизумаб в проучване ECU-MG-302. За пациентите, които са получавали плацебо в проучване ECU-MG-301 (рамото на плацебо/екулизумаб в проучване ECU-MG-302), подобрение възниква след започване на лечение с екулизумаб и се поддържа за повече от 130 седмици в проучване ECU-MG-302. Фигура 1 представя промяната от изходното ниво и за MG-ADL (A), и за QMG (B) след 26 седмици лечение при проучване ECU-MG-301 и след 130 седмици лечение (n = 80 пациенти) при проучване ECU-MG-302.



Фигура 1: Средни промени от изходното ниво при MG-ADL (1A) и QMG (1B) в проучванията ECU-MG-301 и ECU-MG-302

В проучване ECU-MG-302 лекарите имат опцията да коригират фоновите имunosупресивни терапии. При тези условия 65,0% от пациентите понижават дневната доза на най-малко 1 имunosупресивно средство (immunosuppressive therapy – IST); 43,6% от пациентите спират вече приемано IST. Най-честата причина за промяна на IST е подобрене на симптомите на МГ.

Двадесет и двама (22) (17,6%) пациенти в старческа възраст с рефрактерна гМГ (> 65-годишна възраст) са лекувани със Soliris в клиничните изпитвания. Не са констатирани свързани с възрастта съществени различия в безопасността и ефикасността.

Заболяване от спектъра на оптичния невромиелит

Използвани са данни от 143 пациенти в едно контролирано проучване (проучване ECU-NMO-301) и от 119 пациенти, които продължават в открито продължение на проучването (проучване ECU-NMO-302), за да се оцени ефикасността и безопасността на Soliris при лечението на пациенти със ЗСОНМ.

Проучване ECU-NMO-301 е двойнослепо, рандомизирано, плацебо-контролирано, многоцентрово проучване фаза 3 на Soliris при пациенти със ЗСОНМ.

В проучване ECU-NMO-301 пациентите със ЗСОНМ с положителен серологичен тест за анти-AQP4 антитела, анамнеза за най-малко 2 рецидива през последните 12 месеца или 3 рецидива през последните 24 месеца, с най-малко 1 рецидив през 12-те месеца преди скрининга и скор по Разширената скала за статуса на инвалидност (Expanded Disability Status Scale, EDSS) ≤ 7 са рандомизирани в съотношение 2:1 или на Soliris (n = 96), или на плацебо (n = 47). На пациентите е позволено да получават основни имunosупресивни терапии в постоянна доза по време на проучването, с изключение на ритуксимаб и митоксантрон.

Пациентите са получили или менингококова ваксинация най-малко 2 седмици преди започване на лечението със Soliris, или профилактично лечение с подходящи антибиотици до 2 седмици след ваксинацията. В програмата за клинично разработване на екулизумаб за ЗСОНМ дозата Soliris при възрастни пациенти със ЗСОНМ е 900 mg на всеки 7 ± 2 дни за 4 седмици, последвано от 1200 mg на Седмица 5 ± 2 дни, след това 1200 mg на всеки 14 ± 2 дни за времетраенето на проучването. Soliris се прилага като интравенозна инфузия в продължение на 35 минути.

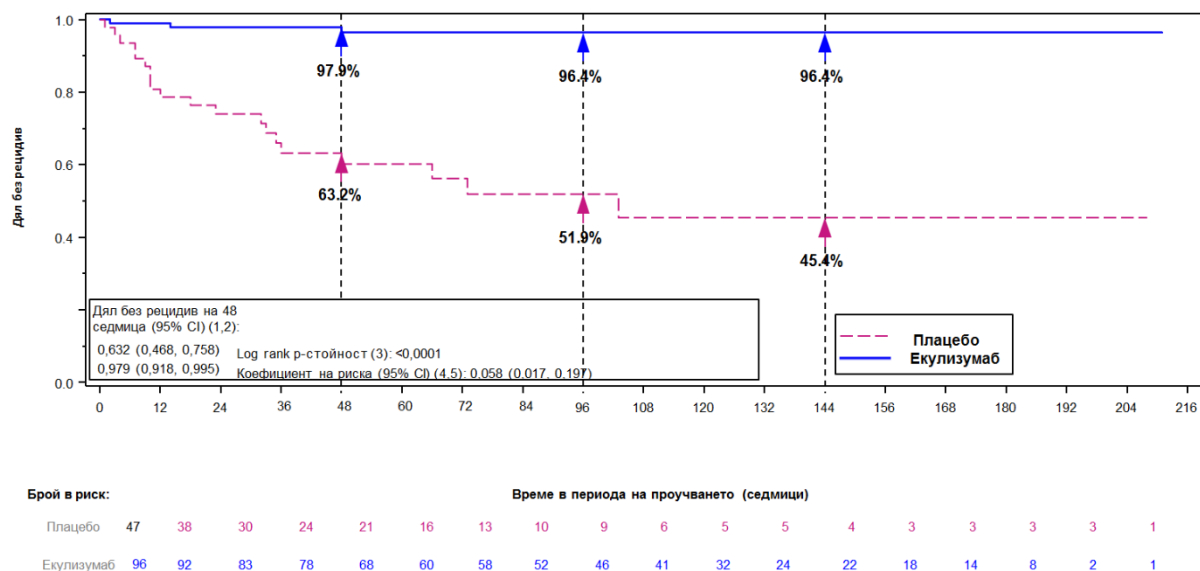
Повечето (90,9%) пациенти са жени. Приблизително половината са бели (49,0%). Медианата на възрастта при първата доза на лекарството в проучването е 45 години.

Таблица 12: Анамнеза на заболяването на пациентите и изходни характеристики в проучване ECU-NMO-301

Променлива	Статистика	Плацебо (N = 47)	Екулизумаб (N = 96)	Общо (N = 143)
Анамнеза за ЗСОНМ				
Възраст при началната клинична проява на ЗСОНМ (години)	Средна стойност (SD)	38,5 (14,98)	35,8 (14,03)	36,6 (14,35)
	Медиана	38,0	35,5	36,0
	Min, Max	12; 73	5; 66	5; 73
Време от началната клинична проява на ЗСОНМ до първата доза лекарство в проучването (години)	Средна стойност (SD)	6,601 (6,5863)	8,156 (8,5792)	7,645 (7,9894)
	Медиана	3,760	5,030	4,800
	Min, Max	0,51; 29,10	0,41; 44,85	0,41; 44,85
Историческа честота на рецидивите в рамките на 24 месеца преди скрининга, на годишна база	Средна стойност (SD)	2,07 (1,037)	1,94 (0,896)	1,99 (0,943)
	Медиана	1,92	1,85	1,92
	Min, Max	1,0; 6,4	1,0; 5,7	1,0; 6,4
Изходни характеристики				
EDSS скор на изходно ниво	Средна стойност (SD)	4,26 (1,510)	4,15 (1,646)	4,18 (1,598)
	Медиана	4,00	4,00	4,00
	Min, Max	1,0; 6,5	1,0; 7,0	1,0; 7,0
Без прилагане на ИСТ на изходното ниво	n (%)	13 (27,7)	21 (21,9)	34 (23,8)

Съкращения: ARR = оценена честота на рецидивите; EDSS = Разширена скала за статуса на инвалидност; ИСТ = имуносупресивна терапия; Max = максимум; Min = минимум; ЗСОНМ = заболяване от спектъра на оптичния невромиелит; SD = стандартно отклонение.

Първичната крайна точка за проучване ECU-NMO-301 е времето до първия рецидив по време на изпитването, оценен от независима комисия, за която лечението е заслепено. Наблюдаван е значим ефект върху времето до първия оценен рецидив по време на изпитването за екулизумаб в сравнение с плацебо (относително понижение на риска 94%; коефициент на риска 0,058; $p < 0,0001$) (Фигура 2). Лекуваните със Soliris пациенти получават подобно подобрение на времето до първия оценен по време на изпитването рецидив със или без съпътстващо ИСТ лечение.



Фигура 2: Изчисления за преживяемост по Kaplan-Meier за времето до първи оценен рецидив по време на изпитването в проучване ECU-NMO-301 – Група за пълен анализ

Стратифицираните анализи се основават на четири страти на рандомизация:

(i) нисък скор по EDSS при рандомизацията ($\leq 2,0$), (ii) висок скор по EDSS ($\geq 2,5$ до ≤ 7) и неподлагани на лечение при рандомизацията, (iii) висок скор по EDSS ($\geq 2,5$ до ≤ 7) и продължаващи на същата(ите) ИСТ(и) от последния рецидив при рандомизацията, (iv) висок скор по EDSS ($\geq 2,5$ до ≤ 7) и промени в ИСТ(и) от последния рецидив при рандомизацията.

1 Въз основа на метода на Kaplan-Meier „продукт-лимит“.

2 Въз основа на комплементарната log-log трансформация.

3 Въз основа на стратифициран log-rank тест.

4 Въз основа на стратифициран модел на Cox за пропорционалния риск.

5 Доверителен интервал на Wald.

Съкращения: ДИ = доверителен интервал; EDSS = Разширена скала за статуса на инвалидност; ИСТ = имуносупресивна терапия

Съотношението на оценената честота на рецидивите на годишна база (ARR) по време на изпитването (95% ДИ) за екулизумаб в сравнение с плацебо е 0,045 (0,013; 0,151), което представлява 95,5% относително намаление на оценената ARR по време на изпитването за пациентите, лекувани с екулизумаб, в сравнение с плацебо ($p < 0,0001$) (Таблица 13).

Таблица 13: Оценена честота на рецидивите по време на изпитването в проучване ECU-NMO-301, на годишна база –Група за пълен анализ

Променлива	Статистика	Плацебо (N = 47)	Екулизумаб (N = 96)
Общ брой рецидиви	Сума	21	3
Общ брой пациентогодини в периода на проучването	n	52,41	171,32
Коригирана оценена ARR ^a	Честота	0,350	0,016
	95%ДИ	0,199; 0,616	0,005; 0,050
Ефект от лечението ^a	Съотношение на честотите (екулизумаб/плацебо)	...	0,045
	95%ДИ	...	0,013; 0,151
	p-стойност	...	<0,0001

^a Въз основа на регресия на Poisson, коригирана за стратите на рандомизация и историческа ARR за 24 месеца преди скрининга.

Съкращения: ARR = годишна честота на рецидивите на годишна база; ДИ = доверителен интервал.

В сравнение с пациентите на плацебо лекуваните с екулизумаб пациенти имат намалена честота на хоспитализациите на годишна база (0,04 за екулизумаб спрямо 0,31 за плацебо), на интравенозно приложение на кортикостероиди за лечение на остър рецидив (0,07 за екулизумаб спрямо 0,42 за плацебо) и на лечението с плазмаобмен (0,02 за екулизумаб спрямо 0,19 за плацебо).

Разпределението на промените от изходно ниво до края на проучването в други вторични крайни точки е в полза на лечението с екулизумаб пред това с плацебо за всички измервания на неврологична инвалидност (EDSS скор [$p=0,0597$] и mRS [номинална $p=0,0154$]), функционална инвалидност (HAI [номинална $p=0,0002$]) и качество на живота (EQ-5D VAS [номинална $p=0,0309$] и Индекса EQ-5D [номинална $p=0,0077$]).

Окончателният анализ на проучване ECU-NMO-302 показва значително и клинично значимо намаление на ARR по време на изпитването (определено от лекуващия лекар) при лечението с екулизумаб, въз основа на медиана (min, max) на промяната (-1,825 [-6,38; 1,02], $p<0,0001$) от историческата ARR (24 месеца преди скрининга в проучване ECU-NMO-301).

В проучване ECU-NMO-302 лекарите имат опцията да коригират фоновите имunosупресивни терапии. При тези условия най-честата промяна на имunosупресивно средство е понижение на дозата на имunosупресивното средство, както е случаят при 21,0% от пациентите. Освен това 15,1% от пациентите спират вече приемано IST.

Soliris (екулизумаб) не е проучен за лечението на остри рецидиви при пациенти със ЗСОНМ.

Педиатрична популация

Пароксизмална нощна хемоглобинурия

Общо 7 педиатрични пациенти с ПНХ с медианно тегло 57,2 kg (диапазон от 48,6 до 69,8 kg) и на възраст от 11 до 17 години (медиана на възрастта : 15,6 години) получават Soliris в проучване M07-005.

Лечението с екулизумаб по предлаганата схема на прилагане при педиатричната популация се свързва с редуциране на интраваскуларната хемолиза, измерена чрез серумните нива на ЛДХ. Това довежда също до значително намаляване или отпадане на кръвните трансфузии и тенденция към цялостно подобрение на общата функция. Ефикасността на лечението с екулизумаб при педиатрични пациенти с ПНХ изглежда съответства на наблюдаваната при възрастни пациенти с ПНХ, включени в основните проучвания на ПНХ (C04-001 и C04-002) (Таблица 3 и 14).

Таблица 14: Резултати за ефикасност от педиатричното проучване на ПНХ M07-005

	Средно (SD)	Р – стойност	
		Рангов тест на Wilcoxon	Двустранен t-тест
Промяна от изходното ниво на 12-та седмица на стойността на ЛДХ (U/l)	-771 (914)	0,0156	0,0336
AUC на ЛДХ (U/l x Ден)	-60 634 (72 916)	0,0156	0,0350
Промяна от изходното ниво на 12-та седмица на свободния хемоглобин в плазмата (mg/dl)	-10,3 (21,13)	0,2188	0,1232
Промяна от изходното ниво на големината на клона на Тип III ЧКК (Процент на аберантните клетки)	1,80 (358,1)		
Промяна от изходното ниво на 12-та седмица в PedsQL™ 4,0 Generic Core scale (пациенти)	10,5 (6,66)	0,1250	0,0256
Промяна от изходното ниво на 12-та седмица в PedsQL™ 4,0 Generic Core scale (родители)	11,3 (8,5)	0,2500	0,0737
Промяна от изходното ниво на 12-та седмица в PedsQL™ Multidimensional Fatigue (пациенти)	0,8 (21,39)	0,6250	0,4687
Промяна от изходното ниво на 12-та седмица в PedsQL™ Multidimensional Fatigue (родители)	5,5 (0,71)	0,5000	0,0289

Атипичен хемолитичен уремичен синдром

Общо 15 педиатрични пациенти (на възраст от 2 месеца до 12 години) получават Soliris в аХУС проучване C09-001r. Четиридесет и седем процента от пациентите имат установена мутация в регулаторните фактори на комплемента или авто-антитяло. Медианното време от диагностициране на аХУС до първата доза Soliris е 14 месеца (диапазон <1, 110 месеца).

Медианното време от текущата проява на тромботична микроангиопатия до първата доза Soliris е 1 месец (диапазон <1 до 16 месеца). Медианата на продължителността на лечението със Soliris е 16 седмици (диапазон 4 до 70 седмици) за деца < 2 години (n=5) и 31 седмици (диапазон 19 до 63 седмици) за деца от 2 до 12 години (n=10).

Като цяло резултатите за ефикасност за тези педиатрични пациенти изглеждат съвместими с наблюдаваните при пациентите, включени в основните аХУС проучвания C08-002 и C08-003 (Таблица 6). Нито един педиатричен пациент няма нужда от нова диализа по време на лечението със Soliris.

Таблица 15: Резултати за ефикасност при педиатрични пациенти, включени в проучване на аХУС C-09-001r

Параметър за ефикасност	<2 години (n=5)	2 до <12 години (n=10)	<12 години (n=15)
Пациенти с нормализация на броя на тромбоцитите, n (%)	4 (80)	10 (100)	14 (93)
Пълен ТМА отговор, n (%)	2 (40)	5 (50)	7 (50)
Честота на дневните ТМА интервенции, медиана (диапазон)			
Преди екулизумаб	1 (0; 2)	<1 (0,07; 1,46)	<1 (0; 2)
При лечение с екулизумаб	<1 (0; <1)	0 (0; <1)	0 (0; <1)
Пациенти с подобрение на eGFR ≥ 15 ml/min/1,73 m ² , n (%)	2 (40)	6 (60)	8 (53)

При педиатрични пациенти с по-кратка продължителност на текущата тежка клинична проява на тромботична микроангиопатия (ТМА) преди екулизумаб има контрол на ТМА и подобрене на бъбречната функция при лечението с екулизумаб (Таблица 15).

При педиатрични пациенти с по-дълга продължителност на текущата тежка клинична проява на ТМА преди екулизумаб има контрол на ТМА при лечението с екулизумаб. Бъбречната функция обаче е непроменена поради предишно необратимо бъбречно увреждане (Таблица 16).

Таблица 16: Резултати за ефикасност при педиатрични пациенти в проучване C09-001g според продължителността на текущата тежка клинична проява на тромботична микроангиопатия (ТМА)

	Продължителност на текущата тежка клинична проява на ТМА	
	< 2 месеца N=10 (%)	>2 месеца N=5 (%)
Нормализиране на броя на тромбоцитите	9 (90)	5 (100)
Състояние без прояви на ТМА	8 (80)	3 (60)
Пълен ТМА отговор	7 (70)	0
Подобрене на eGFR подобрене ≥ 15 ml/min/1,73m ²	7 (70)	0*

*Един пациент получава подобрене на eGFR след бъбречна трансплантация

Общо 22 пациенти деца и юноши (на възраст от 5 месеца до 17 години) получават Soliris в проучването на aXUC C10-003.

При проучването C10-003 от пациентите, включени в проучването, се изисква да имат брой тромбоцити < долната граница на нормалния диапазон (LLN), данни за хемолiza като повишение на серумната ЛДХ над горните граници на нормата и ниво на серумния креатинин ≥97-ия перцентил за възраст без необходимост от дългосрочна диализа. Медианата на възрастта на пациентите е 6,5 години (диапазон: 5 месеца до 17 години). Пациентите, включени в aXUC C10-003, имат ADAMTS-13 ниво над 5%. Петдесет процента от пациентите имат установена мутация в регулаторните фактори на комплемента или авто-антитяло. Общо 10 пациенти получават ПО/ВП преди екулизумаб. Таблица 17 обобщава основните клинични и свързани със заболяването характеристики на изходно ниво на пациентите, включени в проучването на aXUC C10-003.

Таблица 17: Характеристики на изходно ниво на пациентите деца и юноши, включени в проучването на aXUC C10-003

Параметър	1 месец до <12 години (N = 18)	Всички пациенти (N = 22)
Време от диагностицирането на aXUC до първата доза от проучването (месеци), медиана (min, max)	0,51 (0,03; 58)	0,56 (0,03; 191)
Време от текущото клинично проявление на ТМА до първата доза от проучването (месеци), медиана (min, max)	0,23 (0,03; 4)	0,2 (0,03; 4)
Брой тромбоцити на изходното ниво (x 10 ⁹ /l), медиана (min, max)	110 (19; 146)	91 (19; 146)
ЛДХ на изходното ниво (U/l) медиана (min, max)	1510 (282; 7164)	1244 (282; 7164)
eGFR на изходното ниво (ml/min/1.73 m ²), медиана (min, max)	22 (10; 105)	22 (10; 105)

Пациентите в аХУС C10-003 получават Soliris в продължение на минимум 26 седмици. След завършване на първия 26-седмичен период на лечение повечето пациенти избират да продължат на дългосрочна доза. След започването на Soliris се наблюдава намаляване на активността на крайния етап на каскадата на комплемента. Soliris намалява признаците на комплемент-медираната ТМА активност, както се демонстрира от увеличението на средния брой на тромбоцитите от изходното ниво до 26 седмици. Средният ($\pm$ SD) брой тромбоцити се увеличава от $88 \pm 42 \times 10^9/l$ на изходното ниво до $281 \pm 123 \times 10^9/l$ с по една седмица; този ефект се запазва през всичките 26 седмици (среден брой тромбоцити ($\pm$ SD) на седмица 26: $293 \pm 106 \times 10^9/l$). Бъбречната функция, измерена чрез eGFR, се подобрява по време на терапията със Soliris. Девет от 11-те пациенти, на които се налага диализа на изходното ниво, вече нямат нужда от диализа след Ден 15 от проучването на лечение с екулизумаб. Отговорите са подобни при всички възрасти – от 5 месеца до 17 години. В аХУС C10-003 отговорите на Soliris са подобни при пациенти със и без установени мутации в регулаторните фактори на комплемента или авто-антитела към фактор Н.

Таблица 18 обобщава резултатите за ефикасност за аХУС C10-003.

Таблица 18: Резултати за ефикасност в проспективното проучване на аХУС C10-003

Параметър за ефикасност	1 месец до <12 години (N = 18) На 26 седмици	Всички пациенти (N = 22) На 26 седмици
Пълно нормализиране на хематологичните показатели, n (%)	14 (78)	18 (82)
Медиана на продължителността на пълното нормализиране на хематологичните показатели, седмици (диапазон) ¹	35 (13; 78)	35 (13; 78)
Пълен ТМА отговор, n (%)	11 (61)	14 (64)
Медиана на продължителността на пълния ТМА отговор, седмици (диапазон) ¹	40 (13; 78)	37 (13; 78)
Състояние без прояви на ТМА, n (%)	17 (94)	21 (96)
95% ДИ	NA	77; 99
Ежедневна честота на свързани с ТМА интервенции, медиана (диапазон)	NA	0,4 (0; 1,7)
Преди лечението с екулизумаб, медиана	NA	0 (0; 1,01)
При лечението с екулизумаб, медиана		
Подобрение на eGFR ≥ 15 ml/min/ $1,73 \cdot m^2$, n (%)	16 (89)	19 (86)
Промяна на eGFR (≥ 15 ml/min/ $1,73 \cdot m^2$) на 26 седмица, медиана (диапазон)	64 (0,146)	58 (0; 146)
Подобрение на ХБЗ с ≥ 1 стадий, n (%)	14/16 (88)	17/20 (85)
Състояние без прояви на ПО/ВП, n (%)	16 (89)	20 (91)
Състояние без прилагане на нова диализа, n (%)	18 (100)	22 (100)
95% ДИ	NA	85;100

¹ Граничната стойност на данните (12 октомври 2012 г.) с медиана на продължителността на терапията със Soliris от 44 седмици (диапазон: 1 доза до 88 седмици).

Дългосрочното лечение със Soliris (медиана 55 седмици, с диапазон от 1 ден до 107 седмици) се свързва с повишен процент клинично значими подобрения при пациенти деца и юноши с аХУС. Когато лечението със Soliris продължава повече от 26 седмици, още един пациент (общо

68% от пациентите) постига пълен отговор на ТМА, а още двама пациенти (общо 91% от пациентите) постигат нормализиране на хематологичните показатели. При последната оценка 19 от 22 пациенти (86%) постигат подобрене на eGFR от $\geq 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ от изходното ниво. Няма пациенти, при които се налага нова диализа със Soliris.

Рефрактерна генерализирана миастения гравис

Общо 11 педиатрични пациенти с рефрактерна гМГ получават Soliris в проучване ECU-MG-303. Медианата (диапазон) на телесното тегло на лекуваните пациенти е 59,7 kg (37,2 до 91,2 kg) на изходното ниво, а медианата (диапазон) на възрастта е 15 години (12 до 17 години) при скрининга. Всички пациенти, включени в проучването, са пациенти с рефрактерна гМГ, които имат едно или повече от следните:

1. Неуспешно лекувани ≥ 1 година с най-малко 1 ИСТ, дефинирана като: (i) персистираща слабост с нарушаване на ежедневните житейски дейности или (ii) обостряне на миастения гравис и/или криза по време на лечение или (iii) непоносимост към ИСТ, дължаща се на странични ефекти или коморбидно(и) състояние(я).
2. Имат нужда от поддържащ ПО или i.v.Ig за контролиране на симптомите (т.е. пациенти, които редовно се нуждаят от ПО или i.v.Ig за контрол на мускулна слабост най-малко на всеки 3 месеца през последните 12 месеца преди скрининга).

Характеристиките на изходното ниво на педиатричните пациенти с рефрактерна гМГ, включени в проучване ECU-MG-303, са дадени в Таблица 19.

Таблица 19: Демографски данни и характеристики на пациентите в Проучване ECU-MG-303

	Екулизумаб (n = 11)	
Жени	n (%)	9 (81,8%)
Продължителност на МГ (време от диагностицирането на МГ до датата на първата доза лекарство в проучването [години])	Средна стойност (SD) Медиана (min, max)	3,99 (2,909) 2,90 (0,1; 8,8)
Общ скор по MG-ADL на изходното ниво	Средна стойност (SD) Медиана (min, max)	5,0 (5,25) 4,0 (0; 19)
Общ скор по QMG на изходното ниво	Средна стойност (SD) Медиана (min, max)	16,7 (5,64) 15,0 (10; 28)
Класификация по MGFA при скрининга	n (%)	
IIa		2 (18,2)
IIb		3 (27,3)
IIIa		3 (27,3)
IIIb		0
IVa		3 (27,3)
IVb		0
Пациенти с предходно обостряне на МГ, включително криза на МГ след диагностицирането	n (%)	
Не		4 (36,4)
Да		7 (63,6)
Обостряне		6 (54,5)
Криза на МГ		3 (27,3)
Дългосрочна терапия с i.v.Ig при влизане в проучването	n (%)	
Да		6 (54,5)
Не		5 (45,5)

Таблица 19: Демографски данни и характеристики на пациентите в Проучване ECU-MG-303

	Екулизумаб (n = 11)	
Брой имуносупресивни терапии на изходното ниво	n (%)	
0		2 (18,2)
1		4 (36,4)
2		5 (45,5)
Пациенти с всякакви имуносупресивни терапии ^a на изходното ниво n (%)	n (%)	
Кортикостероиди		8 (72,7)
Азатиоприн		1 (9,1)
Микофенолат мофетил		2 (18,2)
Такролимус		3 (27,3)

^aИмуносупресивните терапии включват кортикостероиди, азатиоприн, циклофосфамид, циклоспорин, метотрексат, микофенолат мофетил или такролимус. Никой пациент не получава циклоспорин, циклофосфамид или метотрексат на изходното ниво.

Съкращения: i.v.Ig = интравенозен имуноглобулин; max = максимум; МГ = миастения гравис; MG-ADL = Профил на дейностите от ежедневиия живот при МГ (Myasthenia Gravis Activities of Daily Living profile); MGFA = Американска фондацията за миастения гравис (Myasthenia Gravis Foundation of America); min = минимум; QMG = количествена мярка за тежест на заболяването при миастения гравис (Quantitative Myasthenia Gravis score for disease severity); SD = стандартно отклонение

Първичната крайна точка за проучване ECU-MG-303 е промяната от изходното ниво на общия скор по QMG във времето независимо от спасителна терапия. Педиатричните пациенти, лекувани със Soliris, показват статистически значимо подобрене от изходното ниво на общия скор по QMG през целия Период на лечение за първична оценка от 26 седмици. Резултатите за първичната и главните вторични крайни точки в проучване ECU-MG-303 са дадени в Таблица 20.

Ефикасността на лечението със Soliris при педиатрични пациенти с рефрактерна гМГ съвпада с наблюдаваната при възрастни пациенти с рефрактерна гМГ, включени в основното проучване ECU-MG-301 (Таблица 10).

Таблица 20: Резултати за ефикасност в Проучване ECU-MG-303

Крайни точки за ефикасност: промяна в общия скор от изходното ниво на седмица 26	Средна разлика по метода на най-малките квадрати (SEM) 95% ДИ
QMG	-5,8 (1,2) (-8,40; -3,13) n ^a = 10
Общ скор по MG-ADL	-2,3 (0,6) (-3,63; -1,03) n ^a = 10
Общ скор по MGC	-8,8 (1,9) (-12,92; -4,70) n ^a = 10

^an е броят на пациентите на Седмица 26

Съкращения: ДИ = доверителен интервал; LS = най-малки квадрати; MG-ADL = Профил на дейностите от ежедневиия живот при миастения гравис; MGC = Миастения гравис, съставна (Myasthenia Gravis Composite); QMG = количествена мярка за тежест на заболяването при миастения гравис (Quantitative Myasthenia Gravis score); SEM = стандартна грешка при средната стойност (standard error of mean); VAS = визуална аналогова скала (visual analog scale)

В проучване ECU-MG-303, клиничен респондер по отношение на общите скорове по QMG и MG-ADL се дефинира като пациент с подобрение най-малко съответно 5-пункта и 3-пункта спрямо изходното ниво. Делът на клиничните респондери при общите скорове по QMG и MG-ADL на Седмица 26 независимо от спасителната терапия е съответно 70% и 50%. Десетимата пациенти, които завършват визитата на Седмица 26, постигат по-добър статус по MGFA – статус след интервенция (MGFA Post-Interventional Status, MGFA-PIS) на Седмица 26. Седем (70%) пациенти постигат минимална проява на рефрактерна гМГ на Седмица 26.

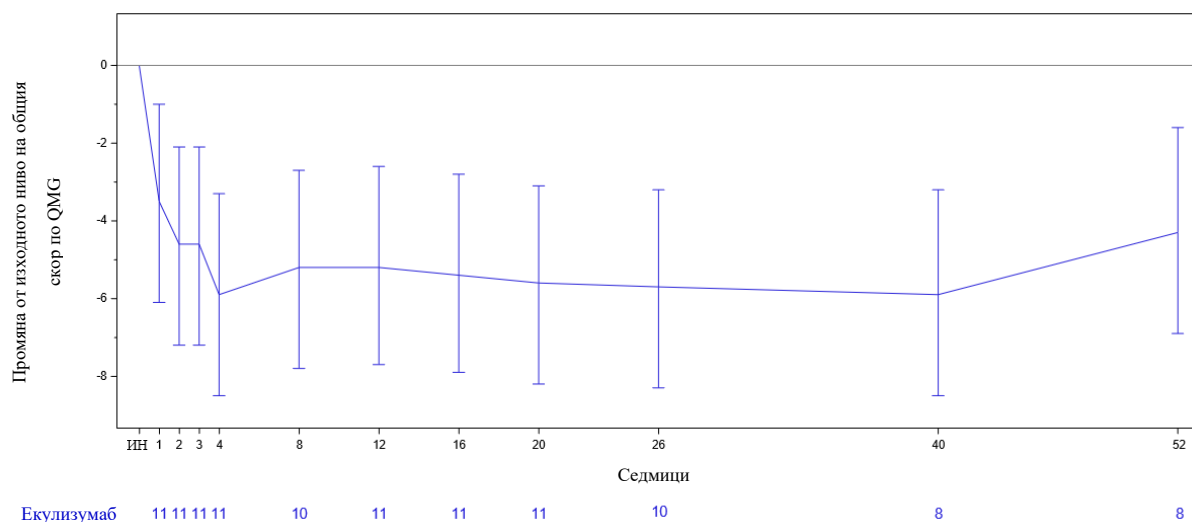
Събитие на клинично влошаване (криза на МГ) се наблюдава при 1 пациент (9,1%) през Периода на лечение за първична оценка, изискващо спасителна терапия (ПО), която е приложена при визитите по проучването между Седмица 22 и Седмица 24. Като резултат и поради решението на лекаря този пациент няма QMG, MG-ADL или други оценки за ефикасност след Седмица 20 и не влиза в периода на разширеното проучване. Още 2 пациенти получават клинично влошаване (криза на МГ) в периода на разширеното проучване и се нуждаят от спасителна терапия (ПО и i.v. Ig поради клинично влошаване в единия случай и i.v. Ig и 2 допълнителни лечения с екулизумаб във втория случай).

В целия период на проучването при педиатрични пациенти с рефрактерна гМГ (проучване ECU-MG-303) при 4 от 11 пациенти (36,4%) се понижава дневната доза IST или антихолинестеразната терапия поради подобрени симптоми на МГ. При още един пациент (9,1%) се понижава и впоследствие се повишава дневната доза в периода на разширеното проучване съответно поради подобрени и влошени симптоми на МГ, а 1 пациент започва ново лечение с кортикостероиди поради влошени симптоми на МГ.

Дългосрочна ефикасност

Всички пациенти, които завършват периода на първично лечение (N=10), влизат в периода на разширеното проучване с до 208 седмици лечение. Само двама пациенти завършват периода на разширеното проучване. Осем участници прекъсват участието си в разширеното проучване, включително 4 участници, които преминават или на наличен в търговската мрежа Soliris или Ultomiris, или се прехвърлят в друго текущо педиатрично проучване с Ultomiris.

През цялото проучване пациентите устойчиво поддържат отговора, който е с подобна величина като съобщавания през началния период на лечение.



Фигура 3: Промяна на Общия QMG скор от изходното ниво (средна разлика на LS и 95% ДИ), независимо от спасителната терапия) през Седмица 1 до Седмица 52 с използване на модела на многократни измервания

Съкращения: LS=най-малки квадрати; ДИ=Доверителен интервал

Бележка: Изходното ниво се дефинира като стойността на последната налична оценка преди първата инфузия на лекарството по проучването.

Бележка: Изчисленията се основават на смесен модел на многократни измервания (Mixed Model for Repeated Measures, MMRM), който включва срок на визитата и стойност на изходното ниво.

Средна стойност, равна на 0. Използвана е съставна симетрична ковариатна структура .

Заболяване от спектъра на оптичния невромиелит

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията със Soliris в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечението на ЗСОНМ (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетика и лекарствен метаболизъм

Биотрансформация

Клетките на ретикулоендотелната система поглъщат човешките антитела чрез ендоцитоза.

Екулизумаб съдържа само естествено съществуващи аминокиселини и не съдържа известни активни метаболити. Човешките антитела се катаболизират предимно от лизозомните ензими до малки пептиди и аминокиселини.

Елиминиране

Не са провеждани специални проучвания за определяне на чернодробните, бъбречните, белодробните или стомашно-чревните пътища за екскреция/елиминиране на Soliris. При правилно функциониращи бъбреци антитела не се екскретират и не се филтрират поради техния размер.

Връзка(и) фармакокинетика-фармакодинамика

При 40 пациенти с ПНХ е използван еднокомпартиментен модел за оценка на фармакокинетичните параметри след многократно приложение. Средният клирънс е $0,31 \pm 0,12$ ml/h/kg, средният обем на разпределение – $110,3 \pm 17,9$ ml/kg и средният елиминационен полуживот – $11,3 \pm 3,4$ дни. Стационарното състояние се постига при 4 седмична схема на прилагане за ПНХ при възрастни.

При пациенти с ПНХ фармакодинамичната активност има директна връзка със серумните концентрации на екулизумаб и поддържането на най-ниските нива над ≥ 35 микрограма/ml води до практически пълно блокиране на хемолитичната активност при повечето пациенти с ПНХ.

Втори популационен ФК анализ със стандарт еднокомпартиментен модел е проведен върху ФК данни за многократни дози от 37 пациенти с аХУС, получаващи препоръчаната схема на дозиране на Soliris в проучвания C08-002A/B и C08-003A/B. В този модел клирънсът на Soliris за типичен пациент с аХУС с тегло 70 kg е 0,0139 l/h, а обемът на разпределение е 5,6 l. Елиминационният полуживот е 297 ч (приблизително 12,4 дни).

Вторият популационен ФК модел е приложен към ФК данните за многократни дози на 22 педиатрични пациенти с аХУС, получаващи препоръчителната дозова схема за Soliris в аХУС C10-003. Клирънсът и обемът на разпределение на Soliris зависят от теглото, което представлява основата за базирана върху теглото дозова схема при педиатричните пациенти (вж. точка 4.2). Стойностите на клирънса на Soliris при педиатричните пациенти с аХУС са 10,4, 5,3, и 2,2 ml/ч при телесно тегло съответно 70, 30 и 10 kg; а съответстващите стойности на обема на разпределение са съответно 5,23, 2,76 и 1,21 l. Съответстващият елиминационен полуживот остава почти непроменен в диапазона от 349 до 378 ч (приблизително 14,5 до 15,8 дни).

Клирънсът и полуживотът на екулизумаб също са преценени по време на интервенциите на плазмообмен. Плазмообменът води до приблизително 50% спад в концентрациите на екулизумаб след 1-часова интервенция и елиминационният полуживот на екулизумаб се намалява на 52,4 часа. Когато Soliris се прилага на пациенти с аХУС, получаващи вливане на плазма или обмен, се препоръчва допълнително дозиране (вж. точка 4.2).

Всички пациенти с аХУС, лекувани със Soliris, приложен в съответствие с препоръките, показват бързо и устойчиво намаление на активността на крайния етап на каскадата на комплемента. При пациенти с аХУС фармакодинамичната активност корелира пряко със серумните концентрации на екулизумаб и поддържането на равновесни нива от приблизително 50-100 микрограма/ml води до по същество пълно блокиране на активността на крайния етап на каскадата на комплемента при всички пациенти с аХУС.

ФК параметри са сходни в популациите пациенти с ПНХ, аХУС, рефрактерна гМГ и ЗСОНМ.

Фармакодинамичната активност, измерена чрез концентрациите на несвързан C5 $< 0,5$ $\mu\text{g/ml}$, корелира с практически пълно блокиране на активността на крайния етап на каскадата на комплемента при пациенти с ПНХ, аХУС, рефрактерна гМГ и ЗСОНМ.

Специални популации

Не са провеждани специални проучвания за определяне на фармакокинетиката на Soliris при специални популации пациенти, определени според пол, раса, възраст (гериатрични) или наличието на бъбречни или чернодробни увреждания. Популационен ФК (попФК) анализ на данните, събрани от всички проучвания при пациенти с ПНХ, аХУС, гМГ и ЗСОНМ, показва, че пол, раса, възраст (гериатрична) или наличието на увреждане на бъбречната или чернодробната функция не повлияват ФК на екулизумаб.

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на екулизумаб е оценена в проучване M07-005 при педиатрични пациенти с ПНХ (на възраст от 11 до под 18 години) и в проучвания C08-002, C08-003, C09-001г и C10-003 при педиатрични пациенти с аХУС (на възраст от 2 месеца до под 18 години) и в Проучване ECU-MG-303 при педиатрични пациенти с рефрактерна гМГ (на възраст от 12 години до под 18 години). ПопФК анализът показва, че за ПНХ, аХУС, рефрактерна гМГ и ЗСОНМ телесното тегло е значим ковариат, изискващ определяне на дозата на базата на телесното тегло за педиатричните пациенти.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Специфичната активност на екулизумаб към C5 в човешкия серум е оценена в две *in vitro* проучвания.

Тъканната кръстосана реактивност на екулизумаб е оценена чрез определяне на свързването към набор от 38 човешки тъкани. Експресията на C5 в набора от човешки тъкани, изследвана в настоящото проучване, съответства на публикуваните доклади за експресията на C5, като C5 се открива в гладкия мускул, в набраздения мускул и в бъбречния проксимален тубуларен епител. Не е установена неочаквана тъканна кръстосана реактивност.

Не са провеждани репродуктивни проучвания при животни с екулизумаб поради отсъствието на фармакологична активност при биологични видове, различни от човека.

При 26-седмично проучване за токсичност при мишки със сурогатно антитяло, насочено срещу миши C5, третирането не влияе върху нито един от изследваните параметри за токсичност. Хемолитичната активност в хода на проучването е ефективно блокирана при мъжките и при женските мишки.

При проучванията за репродуктивна токсичност при мишки със сурогатно, инхибиращо крайния етап на каскадата на комплемента антитяло не се наблюдават ясни, свързани с третирането реакции или нежелани реакции, което е използвано за оценка на безопасността на блокирането на C5 за репродукцията. Тези проучвания включват оценка на фертилитета и ранното ембрионално развитие, токсичността за развитието и пре- и постнаталното развитие.

Когато при майката настъпва експозиция на антитялото по време на органогенезата, са наблюдавани два случая на ретинална дисплазия и един случай на пъпна херния при 230 малки от майки, изложени на по-високи дози антитета (приблизително 4 пъти повече от максимално препоръчаните при хора дози на Soliris, въз основа на сравнение на телесното тегло); експозицията, обаче, не увеличава случаите на загуба на фетуса или неонатална смърт.

Не са провеждани проучвания при животни за оценка на генотоксичния и канцерогенен потенциал на екулизумаб.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хидрогенфосфат
Натриев дихидрогенфосфат
Натриев хлорид
Полисорбат 80
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

30 месеца

След разреждане лекарственият продукт трябва да се използва веднага. Химична и физична стабилност обаче е доказана за 24 часа при 2°C – 8°C.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C).

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Флаконите със Soliris в оригиналната опаковка могат да се извадят от хладилника, където се съхраняват, **само веднъж за период от максимум 3 дни**. В края на този период продуктът може да бъде поставен отново в хладилника

За условията на съхранение след разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

30 ml концентрат във флакон (стъкло тип I) със запушалка (бутил, силиконизиран) и обкатка (алуминий) с отчупващо се капаче (полипропилен).

Размер на опаковката от един флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Преди прилагането разтворът на Soliris трябва да се разгледа внимателно за видими частици и промяна на цвета. Да не се използва при наличие на видими частици или промяна на цвета.

Инструкции:

Приготвянето и разреждането трябва да се извършат в съответствие с правилата на добрата практика, особено по отношение на асептиката.

Изтеглете цялото количество Soliris от флакона(ите), като използвате стерилна спринцовка.

Прехвърлете препоръчаната доза в инфузионен сак.

Разредете Soliris до крайна концентрация от 5 mg/ml чрез добавяне в инфузионния сак като разредител на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, натриев хлорид 4.5 mg/ml (0,45%) инжекционен разтвор или 5% декстроза във вода.

Крайният обем на 5 mg/ml разреден разтвор е 60 ml за дози от 300 mg, 120 ml за доза 600 mg, 180 ml за доза 900 mg и 240 ml за дози от 1200 mg. Разтворът трябва да е бистър и безцветен.

Разклатете леко инфузионния сак с разредения разтвор за пълното смесване на лекарствения продукт и разредителя.

Преди да се приложи, разреденият разтвор трябва да се остави в помещението, за да се затопли до стайна температура.

Изхвърлете неизползвания лекарствен продукт, останал във флакона.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Alexion Europe SAS
103-105 rue Anatole France
92300 Levallois-Perret

ФРАНЦИЯ

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/393/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 20 юни 2007 г.

Дата на последно подновяване: 18 юни 2012 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите на биологично активното вещество

Lonza Biologics Tuas Pte Ltd.
35 Tuas South Avenue 6
Сингапур 637377

Lonza Biologics Porriño, S.L.
C/ La Relba, s/n.
Porriño
Pontevedra 36400
Испания

Alexion Pharma International Operations Limited
College Business and Technology Park
Blanchardstown Road North
Dublin 15
D15 R925
Ирландия

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

Almac Pharma Services
22 Seagoe Industrial Estate
Craigavon BT63 5QD
Обединено кралство

Alexion Pharma International Operations Limited
College Business and Technology Park
Blanchardstown Road North
Dublin 15
D15 R925
Ирландия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
 - винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).
- ### **• Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

ПРУ трябва да съгласува с всеки национален компетентен орган подробностите по система за дистрибуция на контролирано лекарство и учебните материали, включително карта за безопасност на пациента, и трябва да внедри такива програми на национално ниво, за да гарантира, че:

1. Всички здравни специалисти, които може да предписват екулизумаб, получават съответните учебни материали.
2. Всички пациенти, лекувани с екулизумаб, получават карта за безопасност на пациента.
3. Лекарството ще може да бъде отпуснато само след писмено потвърждение, че пациентът е получил или ще получи менингококова ваксинация и профилактика с антибиотици.
4. На предписващите се изпращат напомнания за ваксинацията.

Учебните материали трябва да бъдат съгласувани с Националния компетентен орган и трябва да съдържат следното:

- Кратка характеристика на продукта
- Насоки за предписване за лекуващия лекар
- Листовка
- Информационни брошури за пациента/родителя
- Карта за безопасност на пациента

Насоките за предписване за лекуващия лекар трябва да бъдат за конкретното показание и да съдържат следните ключови послания:

- Лечението с екулизумаб повишава риска от тежка инфекция и сепсис, особено с *Neisseria meningitidis* и други щамове *Neisseria*, включително дисеминирана гонорея.
- Всички пациенти трябва да се наблюдават за признаци на менингококова инфекция.
- Необходимостта пациентите да бъдат ваксинирани срещу *Neisseria meningitidis* две седмици преди получаване на екулизумаб и да получат профилактика с антибиотици.
- Изискването децата да бъдат ваксинирани срещу пневмококи и *Haemophilus influenzae* преди лечение с екулизумаб.
- Съществува значителен риск от инфекция, дължаща се на *Aspergillus*, при пациенти, лекувани с екулизумаб. Медицинските специалисти трябва да бъдат посъветвани да внимават за рискови фактори и признаци, и симптоми на аспергилоза. Трябва да се включат практични съвети за намаляване на риска.

- Рискът от реакции при инфузията, включително анафилаксия, и съвети за наблюдение след инфузията.
- Рискът от развитие на антитела към екулизумаб.
- Риск от сериозна хемолиза след прекратяване на екулизумаб и отлагане на приложението, критерии за това, нужното наблюдение след лечението и предлагания контрол (само за ПНХ).
- Риск от тежки тромботични микроангиопатични усложнения след спиране на екулизумаб и отлагане на приложението, неговите признаци, симптоми, наблюдение и контрол (само за аХУС).
- Риск от значително обостряне на заболяването или рецидив след спиране на екулизумаб (при рефрактерна гМГ).
- Необходимостта да се обясни на пациентите/полагащите грижи лица и да се гарантира, че те разбират:
 - рисковете от лечението с екулизумаб
 - признаците и симптомите на сепсис/тежка инфекция и какви действия да се предприемат
 - насоките за пациентите/полагащите грижи лица и тяхното съдържание
 - необходимостта да се носи картата за безопасност на пациента и да се съобщава на всяко медицинско лице, че пациентът получава лечение с екулизумаб
 - изискването за ваксинации и антибиотична профилактика
 - вписването в регистрите
- Подробна информация за регистрите за ПНХ и аХУС и как да се въвеждат пациенти

Насоките за пациентите/родителите трябва да бъдат за конкретното показание и да съдържат следните ключови послания:

- Лечението с екулизумаб увеличава риска от тежка инфекция, особено с *Neisseria meningitidis* и други щамове *Neisseria*, включително дисеминирана гонорея.
- Признаците и симптомите на тежка инфекция и необходимостта да се получи незабавна медицинска помощ.
- Картата за безопасност на пациента и необходимостта да я носят със себе си и да съобщават на всеки лекуващ медицински специалист, че се провежда лечение с екулизумаб.
- Значението на менингококова ваксинация преди лечението с екулизумаб и/или получаването на антибиотична профилактика.
- Необходимостта децата да бъдат ваксинирани срещу пневмококи и *Haemophilus influenzae* преди лечението с екулизумаб.
- Рискът от реакции при инфузията с екулизумаб, включително анафилаксия, и необходимостта от клинично наблюдение след инфузията.
- Риск от тежки тромботични микроангиопатични усложнения (при аХУС) след спиране/отлагане на приложението на екулизумаб, техните признаци и симптоми и препоръка за консултация с предписващото лице преди спиране/отлагане на приложението на екулизумаб.
- Риск от сериозна хемолиза (при ПНХ) след спиране/отлагане на приложението на екулизумаб, техните признаци и симптоми и препоръка за консултация с предписващото лице преди спиране/отлагане на приложението на екулизумаб.
- Риск от значително обостряне на заболяването или рецидив (при рефрактерна гМГ) след спиране/отлагане на приложението на екулизумаб и препоръка за консултация с предписващия лекар преди спиране/отлагане на приложението на екулизумаб.
- Вписване в регистрите на ПНХ и аХУС.

Картата за безопасност на пациента трябва да съдържа:

- Признаците и симптомите на инфекция и сепсис
- Предупреждение да се потърси незабавно медицинска помощ, при поява на горните
- Потвърждение, че пациентът получава екулизумаб
- Информация за контакт, където медицинското лице може да получи допълнителна информация

ПРУ ще изпраща ежегодно на предписващите или на фармацевтите, които предписват/отпускат рецепти за екулизумаб, напомняне, за да провери предписващият/фармацевтът дали е необходима (ре)ваксинация срещу Neisseria meningitidis за неговите/нейните пациенти на екулизумаб.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена опаковка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Soliris 300 mg концентрат за инфузионен разтвор
Екулизумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Един флакон от 30 ml съдържа 300 mg екулизумаб (10 mg/ml).

Екулизумаб е хуманизирано моноклонално IgG_{2/4}к антитяло, получено от NSO клетъчна линия чрез рекомбинантна ДНК технология.

След разреждане крайната концентрация на разтвора за вливане е 5 mg/ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Натрий като хлорид, дихидрогенфосфат, хидрогенфосфат; полисорбат 80 и вода за инжекции.
За допълнителна информация вижте листовката за пациента.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инфузионен разтвор
1 флакон от x 30 ml (10 mg/ml)

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За интравенозно приложение.
Преди употреба трябва да се разреди.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:
След разреждане лекарственият продукт трябва да се използва в рамките на 24 часа.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Притежател на разрешението за употреба:

Alexion Europe SAS

103-105 rue Anatole France

92300 Levallois-Perret

Франция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/393/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

Флакон от стъкло тип I, за еднократна употреба

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Soliris 300 mg концентрат за инфузионен разтвор
Екулизумаб
За интравенозно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Преди употреба да се разрежи.
Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

30 ml (10 mg/ml)

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Soliris 300 mg концентрат за инфузионен разтвор eculizumab (екулизумаб)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Soliris и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Soliris
3. Как да използвате Soliris
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Soliris
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Soliris и за какво се използва

Какво представлява Soliris

Soliris съдържа активното вещество екулизумаб, който принадлежи към класа лекарствени продукти, наречени моноклонални антитела. Екулизумаб се свързва и потиска специфичен протеин в организма, който предизвиква възпаление и по този начин не позволява на системите на Вашето тяло да атакуват и разрушат уязвимите кръвни клетки, бъбреците, мускулите или очните нерви и гръбначния мозък.

За какво се използва Soliris

Пароксизмална нощна хемоглобинурия

Soliris се използва за лечение на пациенти, възрастни и деца, с определен вид заболяване, което засяга кръвоносната система, наречено пароксизмална нощна хемоглобинурия (ПНХ). При пациенти с ПНХ червените кръвни клетки се разрушават, което води до нисък брой на тези клетки (анемия), умора, затруднени движения, болка, тъмна урина, задъхване и кръвни съсиреци. Екулизумаб може да блокира възпалителната реакция на организма и способността му да атакува и унищожава собствените си уязвими ПНХ кръвни клетки.

Атипичен хемолитичен уремичен синдром

Soliris се използва също за лечение на пациенти, възрастни и деца, с определен вид заболяване, което засяга кръвоносната система и бъбреците, наречено атипичен хемолитичен уремичен синдром (аХУС). При пациенти с аХУС техните бъбреци и кръвни клетки, включително тромбоцитите, могат да се възпалят, което може да доведе до нисък брой кръвни клетки (тромбоцитопения и анемия), намалена или загубена бъбречна функция, кръвни съсиреци, умора и затруднено функциониране. Екулизумаб може да блокира възпалителните реакции на организма и способността му да атакува и унищожава своите собствени уязвими кръвни и бъбречни клетки.

Рефрактерна генерализирана миастения гравис

Soliris се използва също за лечение на пациенти, възрастни и деца на 6 и повече години, с определен вид заболяване, което засяга мускулите, наречено генерализирана миастения гравис (гМГ). Мускулите на пациентите с гМГ могат да бъдат атакувани и увредени от имунната система, което може да доведе до значителна мускулна слабост, нарушена подвижност, задых, прекомерна умора, риск от попадане на течности или твърди вещества в трахеята или белите дробове при вдишване и силно нарушени дейности от ежедневиия живот. Soliris може да блокира възпалителния отговор на организма и неговата способност да атакува и унищожава собствените си мускули, като подобрява контракцията на мускулите и по този начин намалява симптомите на заболяването и въздействието на заболяването върху дейностите от ежедневиия живот. Soliris е специално показан при пациенти, при които симптомите остават въпреки лечението с други съществуващи лекарства за МГ.

Заболявания от спектъра на оптичния невромиелит

Soliris се използва също за лечение на възрастни пациенти с определен вид заболяване, което засяга предимно очните нерви и гръбначния мозък, наречено заболяване от спектъра на оптичния невромиелит (ЗСОНМ). При пациенти със ЗСОНМ очният нерв и гръбначният мозък се атакуват и увреждат от имунната система, което може да доведе до ослепяване с едното или двете очи, слабост или парализа на краката или ръцете, болезнени спазми, загуба на усещане и силно нарушени ежедневи дейности. Soliris може да блокира възпалителния отговор на организма и неговата способност да атакува и унищожава собствените си очни нерви и гръбначния мозък, като по този начин намалява симптомите на заболяването и влиянието на заболяването върху ежедневиите дейности.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Soliris

Не използвайте Soliris

- Ако сте алергични към екулизумаб, протеини, извлечени от миши продукти, други моноклонални антитела или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- Ако не сте ваксинирани срещу менингококова инфекция, освен ако не вземате антибиотици за намаляване на риска от инфекция до 2 седмици след като сте били ваксинирани.
- Ако имате менингококова инфекция.

Предупреждения и предпазни мерки

Внимание за менингококова и други инфекции с *Neisseria*

Лечението със Soliris може да намали Вашите естествени съпротивителни сили срещу инфекции, особено срещу някои микроорганизми, които причиняват менингококова инфекция (тежка инфекция на мозъчните обвивки и сепсис) и други инфекции, причинени от *Neisseria*, включително дисеминирана гонорея.

Преди да започнете лечение със Soliris, се посъветвайте с Вашия лекар, за да сте сигурни, че ще бъдете ваксинирани срещу *Neisseria meningitidis* – микроорганизъм, който причинява менингококова инфекция, най-малко 2 седмици преди започване на лечението, или че вземате антибиотици, за да намалите риска от инфекция до 2 седмици след като сте били ваксинирани. Погрижете се последната Ви ваксинация против менингококова инфекция да е актуална. Също така трябва да знаете, че ваксинацията може и да не предотврати този вид инфекция. В съответствие с националните препоръки Вашият лекар може да прецени, че се нуждаете от допълнителни мерки за предотвратяване на инфекцията.

Ако сте изложени на риск от гонорея, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате това лекарство.

Симптоми на менингококова инфекция

Поради значението на бързото идентифициране и лечение на някои видове инфекции при пациентите, които приемат Soliris, Вие ще получите карта, която трябва да носите със себе си и в която са изброени специфични начални симптоми. Тази карта се нарича „Карта за безопасност на пациента”.

Ако почувствате някои от следните симптоми, трябва незабавно да информирате Вашия лекар:

- главоболие, придружено от гадене или повръщане;
- главоболие, придружено от скованост на врата или на гърба;
- треска;
- обрив;
- объркване;
- силни мускулни болки, придружени от симптоми, наподобяващи грип;
- чувствителност към светлина.

Лечение на менингококова инфекция по време на пътуване

Ако пътувате до отдалечено място, откъдето не можете да се свържете с Вашия лекар или където не можете да получите медицинско обслужване, Вашият лекар може да Ви предпише като предпазна мярка антибиотик, противодействащ на *Neisseria meningitidis*, който да носите със себе си. Ако усетите някои от посочените по-горе симптоми, трябва да започнете да вземате антибиотика, както Ви е предписано. Не бива да забравяте, че трябва да посетите възможно най-скоро лекар, дори и да се почувствате по-добре след вземането на антибиотика.

Инфекции

Преди да започнете Soliris, уведомете Вашия лекар, ако имате някакви инфекции.

Алергични реакции

Soliris съдържа белтък, а белтъците могат да причинят алергични реакции при някои хора.

Деца и юноши

Пациенти под 18-годишна възраст трябва да бъдат ваксинирани против *Haemophilus influenzae* и пневмококови инфекции.

Хора в старческа възраст

Не са необходими специални предпазни мерки при лечението на пациенти на възраст от 65 години и повече.

Други лекарства и Soliris

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства.

Бременност, кърмене и фертилитет

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Жени с детероден потенциал

Трябва да се помисли за използване на ефективна контрацепция по време на лечението и до 5 месеца след лечението при жените, които могат да забременеят.

Бременност/Кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Шофиране и работа с машини

Soliris не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

Soliris съдържа натрий

След като се разрежи с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, това лекарство съдържа 0,88 g натрий (основна съставка на готварската/трапезната сол) на 240 ml при максималната доза. Това количество е еквивалентно на 44 % от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастен. Трябва да вземете това предвид, ако сте на диета с ограничен прием на натрий.

След като се разрежи с натриев хлорид 4,5 mg/ml (0,45%) инжекционен разтвор, това лекарство съдържа 0,67 g натрий (основна съставка на готварската/трапезната сол) на 240 ml при максималната доза. Това количество е еквивалентно на 33,5 % от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастен. Трябва да вземете това предвид, ако сте на диета с ограничен прием на натрий.

Soliris съдържа полисорбат 80

Това лекарство съдържа 6,6 mg полисорбат 80 във всеки флакон (от 30 ml), което е еквивалентно на 0,66 mg/kg или по-малко при максималната доза за възрастни пациенти и педиатрични пациенти с телесно тегло повече от 10 kg и е еквивалентно на 1,32 mg/kg или по-малко при максималната доза за педиатрични пациенти с телесно тегло от 5 до <10 kg. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Информирайте Вашия лекар, ако имате/Вашето дете има установени алергии.

3. Как да използвате Soliris

Най-малко 2 седмици преди започване на лечението със Soliris, Вашият лекар ще Ви постави ваксина срещу менингококова инфекция, ако такава ваксина не е поставена преди или ако срокът на ваксинацията Ви е изтекъл. Ако Вашето дете е под възрастта за ваксинация или ако Ви не сте ваксинирани най-малко 2 седмици преди започване на лечението със Soliris, Вашият лекар ще предпише антибиотици, за да намали риска от инфекция до две седмици след като сте били ваксинирани.

Вашият лекар ще ваксинира детето Ви на възраст под 18 години срещу *Haemophilus influenzae* и пневмококови инфекции според националните препоръки за ваксинация за всяка възрастова група.

Инструкции за правилна употреба

Вашият лекар или друг медицински специалист ще приложи лечението чрез директно вливане в някоя от Вашите вени на разтвор от съдържанието на флакона със Soliris, чрез венозна система. Препоръчва се началото на лечението, наречено Начална фаза, да продължи над четири седмици, последвано от поддържаща фаза:

Ако използвате това лекарство за лечение на ПНХ

За възрастни:

- Начална фаза:
Всяка седмица през първите четири седмици Вашият лекар ще прилага разрежения Soliris като интравенозно вливане. Всяко вливане се състои от доза 600 mg (2 флакона от 30 ml), като продължителността на вливането е 25 – 45 минути (35 минути $\pm$ 10 минути).
- Поддържаща фаза:
 - През петата седмица Вашият лекар ще приложи интравенозно вливане на разрежен Soliris в доза 900 mg (3 флакона от 30 ml) в продължение на 25 – 45 минути (35 минути $\pm$ 10 минути).
 - След петата седмица Вашият лекар ще прилага 900 mg разрежен Soliris на всеки две седмици като дългосрочно лечение.

Ако използвате това лекарство за лечение на аХУС, рефрактерна гМГ или ЗСОНМ

За възрастни:

- **Начална фаза:**
Всяка седмица през първите четири седмици Вашият лекар ще прилага разреждения Soliris като интравенозно вливане. Всяко вливане се състои от доза от 900 mg (3 флакона от 30 ml) и ще продължава 25 - 45 минути (35 минути $\pm$ 10 минути).
- **Поддържаща фаза:**
 - През петата седмица Вашият лекар ще приложи разреден Soliris като интравенозно вливане в доза от 1200 mg (4 флакона от 30 ml) като продължителността на вливането е 25 – 45 минути (35 минути $\pm$ 10 минути).
 - След петата седмица Вашият лекар ще приложи от 1200 mg разреден Soliris на всеки две седмици като дългосрочно лечение.

Деца и юноши с ПНХ, аХУС или рефрактерна гМГ и с тегло 40 kg и повече се лекуват с дозите за възрастни.

Деца и юноши с ПНХ, аХУС или рефрактерна гМГ и с тегло под 40 kg изискват по-малка доза въз основа на теглото им. Вашият лекар ще го изчисли.

За деца и юноши с ПНХ и аХУС на възраст под 18 години:

Телесно тегло	Начална фаза	Поддържаща фаза
30 до <40 kg	600 mg седмично за първите 2 седмици	900 mg на седмица 3; след това 900 mg на всеки 2 седмици
20 до <30 kg	600 mg седмично за първите 2 седмици	600 mg на седмица 3; след това 600 mg на всеки 2 седмици
10 до <20 kg	600 mg единична доза на седмица 1	300 mg на седмица 2; след това 300 mg на всеки 2 седмици
5 до <10 kg	300 mg единична доза на седмица 1	300 mg на седмица 2; след това 300 mg на всеки 3 седмици

Пациентите, при които е направен плазмен обмен, могат да получат допълнителни дози Soliris.

След всяко вливане ще бъдете наблюдавани за около час. Инструкциите на Вашия лекар трябва да се спазват внимателно.

Ако сте приели повече от необходимата доза Soliris

Ако допускате, че по погрешка сте приели по-висока от предписаната доза Soliris, моля свържете се с Вашия лекар за съвет.

Ако сте пропуснали да приемете Soliris

Ако сте пропуснали уговорения час, моля обърнете се незабавно към Вашия лекар за съвет и прочетете точка „Ако сте спрели употребата на Soliris”.

Ако сте спрели употребата на Soliris за ПНХ

Прекъсването или спирането на лечението със Soliris може да предизвика скорошна поява на симптомите на ПНХ отново, в още по-тежка форма. Вашият лекар ще обсъди с Вас възможните нежелани реакции и ще Ви обясни рисковете. Вашият лекар ще иска да Ви наблюдава отблизо в продължение на най-малко 8 седмици.

Рисковете от спирането на Soliris включват засилено разрушаване на червените Ви кръвни клетки, което може да причини:

- значителен спад в брой на червени кръвни клетки (анемия);
- обърканост или промяна в нивото на бдителност;
- болка в гърдите или стенокардия;
- покачване на серумния креатинин (проблеми с бъбреците) или

- тромбоза (съсирване на кръвта).

Ако имате някои от тези симптоми, свържете се с Вашия лекар.

Ако сте спрели употребата на Soliris за aXUC

Прекъсването или спирането на лечението със Soliris може да предизвика появата на симптомите на aXUC отново. Вашият лекар ще обсъди с Вас възможните нежелани реакции и ще Ви обясни рисковете. Вашият лекар ще иска да Ви наблюдава отблизо.

Рисковете от спирането на Soliris включват увеличение на възпалението на Вашите тромбоцити, което може да причини:

- значителен спад на Вашите тромбоцити (тромбоцитопения),
- значително увеличение на разрушаването на Вашите червени кръвни клетки,
- намалено уриниране (проблем с бъбреците),
- увеличение на серумния креатинин (проблеми с бъбреците),
- обърканост или промяна в нивото на бдителност,
- болка в гърдите или стенокардия,
- задъхване, или
- тромбоза (съсирване на кръвта).

Ако имате някои от тези симптоми, обърнете се към Вашия лекар.

Ако сте спрели употребата на Soliris за рефрактерна гМГ

Прекъсването или спирането на лечението със Soliris може да предизвика повторна поява на симптомите на гМГ. Моля, говорете с Вашия лекар, преди да спрете Soliris. Вашият лекар ще обсъди с Вас възможните нежелани реакции и рискове. Вашият лекар също ще иска да Ви наблюдава отблизо.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Ако сте спрели употребата на Soliris за ЗСОНМ

Прекъсването или спирането на лечението със Soliris може да предизвика влошаване и повторна поява на Вашето ЗСОНМ. Моля, говорете с Вашия лекар, преди да спрете Soliris. Вашият лекар ще обсъди с Вас възможните нежелани реакции и рискове. Вашият лекар също ще иска да Ви наблюдава отблизо.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Преди да започнете лечението, Вашият лекар ще Ви обясни рисковете, възможните нежелани реакции и ползата от приема на Soliris.

Най-сериозната нежелана реакция е менингококов сепсис.

Ако получите някой от симптомите на менингококова инфекция (вижте точка 2 Вниманиe за менингококова и други инфекции с *Neisseria*), трябва незабавно да съобщите на Вашия лекар.

Ако не сте сигурни какво представляват посочените по-долу нежелани лекарствени реакции, обърнете се към Вашия лекар за разяснение.

Много чести: могат да засегнат повече от 1 на 10 души: главоболие.

Чести: могат да засегнат до 1 на 10 души:

- инфекция на белите дробове (пневмония), простуда (назофарингит), инфекция на пикочната система (инфекция на пикочните пътища)

- нисък брой бели кръвни клетки (левкопения), намаление на броя на червените кръвни клетки, което може да направи кожата бледа и да причини слабост или задъхване
- безсъние
- замайване, високо кръвно налягане
- инфекция на горните дихателни пътища, кашлица, болка в гърлото (орофарингеална болка), бронхит, херпес (херпес симплекс)
- диария, повръщане, гадене, коремна болка, обрив, опадане на косата (алопеция), сърбеж по кожата (пруритус)
- болка в ставите (ръцете и краката), болка в крайниците (ръцете и краката)
- висока температура (пирексия), чувство за отпадналост (умора), грипозно заболяване
- реакция, свързана с инфузията

Нечести: могат да засегнат до 1 на 100 души:

- тежка инфекция (менингококова инфекция), сепсис, септичен шок, вирусна инфекция, инфекция на долните дихателни пътища, стомашен грип (стомашно-чревна инфекция), цистит
- инфекция, гъбична инфекция, загнояване (абсцес), вид кожна инфекция (целулит), грип, синусит, зъбна инфекция (абсцес), инфекция на венците
- сравнително малък брой тромбоцити в кръвта (тромбоцитопения), ниско ниво на лимфоцитите – определен вид бели кръвни клетки (лимфопения), сърцебиене
- сериозна алергична реакция, която причинява затруднено дишане или замайване (анафилактична реакция), свръхчувствителност
- загуба на апетит
- депресия, тревожност, промени в настроението, нарушение на съня
- мравучкане в част от тялото (парестезии), треперене, нарушения на вкуса (дисгеузия), припадъци
- замъглено зрение
- звънене в ушите, вертиго
- внезапно и бързо вдигане на изключително високо кръвно налягане, ниско кръвно налягане, горещи вълни, венозно заболяване
- диспнея (затруднено дишане), кървене от носа, запушен нос (назална конгестия), дразнене на гърлото, секреция от носа (ринорея)
- възпаление на перитонеума (тъканта, която обвива повечето от коремните органи), запек, стомашен дискомфорт след хранене (диспепсия), подуване на корема
- уртикария, зачервяване на кожата, суха кожа, червени или пурпурни петна под кожата, засилено изпотяване, възпаление на кожата
- мускулни крампи, мускулни болки, болка в гърба и врата, болка в костите
- бъбречно нарушение, трудности или болка при уриниране (дизурия), кръв в урината
- спонтанна ерекция на пениса
- оток (едем), дискомфорт в гърдите, усещане за слабост (астения), болка в гърдите, болка на мястото на вливането, студени тръпки
- увеличение на чернодробните ензими, намаление на пропорцията на кръвния обем, зает от червени кръвни клетки, намаление на протеина в червените кръвни клетки, носещ кислород

Редки: могат да засегнат до 1 на 1000 души:

- гъбична инфекция (инфекция, дължаща се на *Aspergillus*), ставна инфекция (бактериален артрит), инфекция на долните дихателни пътища, инфекция, причинена от *Haemophilus*, импетиго, бактериално заболяване, предавано по полов път (гонорея)
- кожен тумор (меланом), нарушение на костния мозък
- разрушаване на червените кръвни клетки (хемолиза), слепване на червените кръвни клетки, нарушение, свързано с фактор на кръвосъсирването, отклонения в съсирването на кръвта
- заболяване със свръхактивност на щитовидната жлеза (Болест на Грейвс)
- неестествени сънища

- дразнене на окото
- образуване на синини
- необичайно връщане на храна от стомаха, болка във венците
- пожълтяване на кожата и/или очите (жълтеница)
- нарушение на цвета на кожата
- спазъм на дъвкательните мускули, ставен оток
- нарушение на менструацията
- неправилно изтичане на влятото лекарство от вената, необичайно усещане на мястото на вливането, усещане за горещина

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Soliris

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета на флакона след „Годен до:” и „EXP”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C).

Да не се замразява.

Флаконите със Soliris в оригиналната опаковка могат да се извадят от хладилника, където се съхраняват, **само веднъж за период от максимум 3 дни**. В края на този период продуктът може да бъде поставен отново в хладилника.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

След разреждане продуктът трябва да се използва в рамките на 24 часа.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Soliris

- Активно вещество: екулизумаб (300 mg/30 ml във флакон, съответстващо на 10 mg/ml)
- Други съставки:
 - натриев хидрогенфосфат
 - натриев дихидрогенфосфат
 - натриев хлорид
 - полисорбат 80 (от растителен произход)

Разтворител: вода за инжекции

- Soliris съдържа натрий и полисорбат 80. Вижте точка 2.

Как изглежда Soliris и какво съдържа опаковката

Soliris се предлага като концентрат за инфузионен разтвор (30 ml във флакон – един флакон в опаковка).

Soliris е прозрачен и безцветен разтвор.

Притежател на разрешението за употреба

Alexion Europe SAS
103-105 rue Anatole France
92300 Levallois-Perret
Франция

Производител

Almac Pharma Services
22 Seagoe Industrial Estate
Craigavon BT63 5QD
Обединено кралство

Alexion Pharma International Operations Limited
College Business and Technology Park
Blanchardstown Road North
Dublin 15
D15 R925
Ирландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Alexion Pharma Belgium
Tél/Tel: +32 0 800 200 31

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

Alexion Pharma Belgium
Tél/Tel: +32 0 800 200 31

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

Alexion Pharma Nordics AB
Tlf.: +46 0 8 557 727 50

Malta

Alexion Europe SAS
Tel: +353 1 800 882 840

Deutschland

Alexion Pharma Germany GmbH
Tel: +49 (0) 89 45 70 91 300

Nederland

Alexion Pharma Netherlands B.V.
Tel: +32 (0)2 548 36 67

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

Alexion Pharma Nordics AB
Tlf: +46 (0)8 557 727 50

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

Österreich

Alexion Pharma Austria GmbH
Tel: +41 44 457 40 00

España

Alexion Pharma Spain, S.L.
Tel: +34 93 272 30 05

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 245 73 00

France

Alexion Pharma France SAS

Portugal

Tél: +33 1 47 32 36 21

Alexion Pharma Spain, S.L. - Sucursal em Portugal
Tel: +34 93 272 30 05

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

Alexion Europe SAS
Tel: +353 1 800 882 840

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Ísland

Alexion Pharma Nordics AB
Sími: +46 0 8 557 727 50

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Italia

Alexion Pharma Italy srl
Tel: +39 02 7767 9211

Suomi/Finland

Alexion Pharma Nordics AB
Puh/Tel: +46 0 8 557 727 50

Κύπρος

Alexion Europe SAS
Τηλ: +357 22490305

Sverige

Alexion Pharma Nordics AB
Tel: +46 0 8 557 727 50

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.

Инструкции за употреба, предназначени за медицински специалисти, относно работата със Soliris

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

1- Как се доставя Soliris?

Всеки флакон от Soliris съдържа 300 mg активна съставка в 30 ml разтвор на продукта.

2- Преди прилагане

Приготвянето и разреждането трябва да се извършват в съответствие с правилата на добрата практика, особено по отношение на асептиката.

Soliris трябва да се приготвя за прилагане от квалифицирано медицинско лице, като се използва асептична техника.

- Визуално разгледайте разтвора на Soliris за видими частици и промяна на цвета.
- Изтеглете необходимото количество от флакона(ите) със стерилна спринцовка.
- Прехвърлете предписаната доза в инфузионен сак.
- Разрежете Soliris до крайна концентрация от 5 mg/ml (първоначалната концентрация, разделена на две), като прибавите в инфузионния сак съответното количество разредител. За дози от 300 mg използвайте 30 ml Soliris (10 mg/ml) и добавете 30 ml разредител. За дози от 600 mg използвайте 60 ml Soliris и добавете 60 ml разредител. За дози от 900 mg използвайте 90 ml Soliris и добавете 90 ml разредител. За дози от 1 200 mg използвайте 120 ml Soliris и добавете 120 ml разредител. Крайният обем от 5 mg/ml разреден разтвор на Soliris е 60 ml за дози от 300 mg, 120 ml за дози от 600 mg, 180 ml за дози от 900 mg или 240 ml за дози от 1 200 mg.
- Разредителите са натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, натриев хлорид 4.5 mg/ml (0,45%) инжекционен разтвор или 5% декстроза във вода.
- Разклатете леко инфузионния сак, съдържащ разредения разтвор на Soliris, за пълното смесване на лекарствения продукт и разредителя.
- Преди да се приложи, разреденият разтвор трябва да се остави в помещението, за да се затопли до стайна температура [18°C – 25°C].
- Разреденият разтвор не трябва да се загрява в микровълнова фурна или с някакъв друг източник на топлина, различен от преобладаващата стайна температура.
- Изхвърлете цялата неизползвана част, останала във флакона.
- Разреденият разтвор на Soliris може да се съхранява при температури 2°C - 8°C до 24 часа, преди да бъде приложен.

3- Прилагане

- Не прилагайте Soliris интравенозно като инжекция или болус.
- Soliris трябва да се прилага само чрез интравенозна инфузия.
- Разреденият разтвор на Soliris трябва да се прилага посредством интравенозна инфузия с продължителност 25 до 45 минути (35 минути ± 10 минути) при възрастни и 1-4 часа при педиатрични пациенти на възраст под 18 години чрез гравитационно подаване, помпа тип спринцовка или инфузионна помпа. По време на инфузията, не е необходимо разреденият разтвор на Soliris да се предпазва от светлина.

След инфузията пациентът трябва да се наблюдава в продължение на един час. При възникване на нежелана реакция по време на прилагането на Soliris, инфузията може да се забави или преустанови по преценка на лекаря. Ако се забави инфузията, общото времетраене на инфузията не трябва да надвишава два часа при възрастни и четири часа при педиатрични пациенти на възраст под 18 години.

4- Специални условия на работа и съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина. Флаконите със Soliris в оригиналната опаковка могат да се извадят от хладилника, където се съхраняват, **само веднъж за период от максимум 3 дни**. В края на този период продуктът може да бъде поставен отново в хладилника.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета на флакона след „Годен до:” и „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.