

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Soliris 300 mg koncentrát pro infuzní roztok

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Ekulizumab je humanizovaná monoklonální IgG<sub>2/4k</sub> protilátka, kterou na principu technologie rekombinantní DNA produkuje buněčná linie NS0.

Jedna 30ml injekční lahvička obsahuje eculizumabum 300 mg (10 mg/ml).

Po zředění je konečná koncentrace infuzního roztoku 5 mg/ml.

Pomocné látky se známým účinkem: sodík (5 mmol na jednu injekční lahvičku)

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok.

Čirý a bezbarvý roztok, pH 7,0.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Soliris je indikován u dospělých a dětí k léčbě:

- paroxysmální noční hemoglobinurie (PNH).  
Klinická prospěšnost přípravku Soliris je prokázána u pacientů s hemolýzou s klinickým příznakem / klinickými příznaky, který/které svědčí o vysoké aktivitě onemocnění, bez ohledu na transfuzi v anamnéze (viz bod 5.1).
- atypického hemolyticko-uremického syndromu (aHUS) (viz bod 5.1).

Přípravek Soliris je indikován u dospělých k léčbě:

- refrakterní generalizované myastenické gravis (gMG) u pacientů, u kterých jsou přítomny protilátky proti receptoru pro acetylcholin (*acetylcholine receptor*, AChR) (viz bod 5.1).

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Soliris musí být podáván zdravotnickým pracovníkem a pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s léčbou hematologických, ledvinových nebo neuromuskulárních poruch.

## Dávkování

### Dospělí pacienti:

#### Při paroxysmální noční hemoglobinurii (PNH):

Režim dávkování při PNH u dospělých pacientů (ve věku  $\geq 18$  let) zahrnuje čtyřtýdenní úvodní fázi, po které následuje udržovací fáze:

- Úvodní fáze: během prvních čtyř týdnů se podává 600 mg přípravku Soliris formou 25–45minutové intravenózní infuze jednou týdně.
- Udržovací fáze: pátý týden se podává 900 mg přípravku Soliris formou 25–45minutové intravenózní infuze, poté se podává 900 mg přípravku Soliris formou 25–45minutové intravenózní infuze jednou za čtrnáct dní, plus minus 2 dny (viz bod 5.1).

#### Při atypickém hemolyticko-uremickém syndromu (aHUS) a refrakterní generalizované myastenii gravis (gMG):

Režim dávkování při aHUS a refrakterní gMG pro dospělé pacienty ( $\geq 18$  let) zahrnuje čtyřtýdenní úvodní fázi, po které následuje udržovací fáze:

- Úvodní fáze: během prvních čtyř týdnů se podává 900 mg přípravku Soliris formou 25–45minutové intravenózní infuze jednou týdně.
- Udržovací fáze: pátý týden se podává 1 200 mg přípravku Soliris formou 25–45minutové intravenózní infuze, poté se podává 1 200 mg přípravku Soliris formou 25–45minutové intravenózní infuze jednou za čtrnáct dní, plus minus 2 dny (viz bod 5.1).

#### Pediatrickí pacienti s PNH a aHUS:

Pediatrickí pacienti s PNH a aHUS s tělesnou hmotností  $\geq 40$  kg se léčí příslušnými doporučenými dávkami pro dospělé.

U pediatrických pacientů s PNH a aHUS s tělesnou hmotností do 40 kg režim dávkování přípravku Soliris zahrnuje:

<b>Tělesná hmotnost pacienta</b>	<b>Úvodní fáze</b>	<b>Udržovací fáze</b>
30 až <40 kg	600 mg týdně x 2	třetí týden 900 mg; poté 900 mg každé 2 týdny
20 až <30 kg	600 mg týdně x 2	třetí týden 600 mg; poté 600 mg každé 2 týdny
10 až <20 kg	600 mg týdně x 1	druhý týden 300 mg; poté 300 mg každé 2 týdny
5 až <10 kg	300 mg týdně x 1	druhý týden 300 mg; poté 300 mg každé 3 týdny

Přípravek Soliris nebyl u pacientů s PNH s tělesnou hmotností do 40 kg hodnocen. Dávkování přípravku Soliris u pacientů s PNH s tělesnou hmotností do 40 kg vychází z dávkování, které se používá u pacientů s aHUS s tělesnou hmotností do 40 kg.

Přípravek Soliris nebyl u pediatrických pacientů s refrakterní gMG hodnocen.

U dospělých pacientů s aHUS a refrakterní gMG a pediatrických pacientů s aHUS je dodatečně dávkování přípravku Soliris vyžadováno při nasazení souběžné PE/PI (plazmaferéza, výměna plazmy nebo infuze čerstvě zmražené plazmy):

Druh plazmového zásahu	Poslední dávka přípravku Soliris	Dodatečná dávka přípravku Soliris s každým PE/PI zásahem	Načasování dodatečné dávky přípravku Soliris
Plazmaferéza nebo výměna plazmy	300 mg	300 mg na každý případ plazmaferézy nebo výměny plazmy	Během 60 minut po každé plazmaferéze nebo výměně plazmy
	≥600 mg	600 mg na každý případ plazmaferézy nebo výměny plazmy	
Infuze čerstvě zmražené plazmy	≥300 mg	300 mg na každou infuzi čerstvě zmražené plazmy	60 minut před každou infuzí čerstvě zmražené plazmy

#### Monitorování léčby

Pacienti s aHUS by měli být monitorováni pro zachycení známek či příznaků trombotické mikroangiopatie (TMA) (viz bod 4.4 Laboratorní sledování aHUS).

Je doporučeno, aby léčba přípravkem Soliris pokračovala po celou dobu života pacienta, pokud není její přerušování klinicky indikováno (viz bod 4.4).

#### Starší osoby

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

#### Porucha funkce ledvin

Není nutná žádná úprava dávky u pacientů s poruchou funkce ledvin (viz bod 5.1).

#### Porucha funkce jater

Bezpečnost a účinnost přípravku Soliris nebyla u pacientů s poruchou funkce jater zkoumána.

#### Způsob podání

Nepodávejte formou intravenózní tlakové infuze nebo bolusové injekce. Přípravek Soliris lze podávat pouze formou intravenózní infuze níže uvedeným způsobem.

Návod k naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

Naředěný roztok přípravku Soliris by měl být podáván formou intravenózní infuze, která kape buď samospádem, nebo je podávána stříkačkovou pumpou či infuzní pumpou po dobu 25–45 minut u dospělých a po dobu 1–4 hodin u pediatrických pacientů. Během podávání infuze pacientovi není nutné chránit naředěný roztok přípravku Soliris před světlem.

Pacienti by po ukončení podání infuze měli být sledováni po dobu jedné hodiny. Pokud se během podávání přípravku Soliris objeví nežádoucí reakce, podle uvážení lékaře lze snížit rychlost infuze, nebo infuzi zcela zastavit. V případě snížení rychlosti infuze by celková doba podávání infuze neměla překročit dvě hodiny u dospělých a dospívajících (ve věku od 12 do 18 let) a čtyři hodiny u dětí mladších 12 let.

#### Refrakterní gMG

Dostupné údaje naznačují, že klinické odpovědi je obvykle dosaženo do 12 týdnů léčby přípravkem Soliris. U pacienta, který nejeví známky prospěšnosti léčby do 12 týdnů, se má zvážit přerušování léčby.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na ekulizumab, myší proteiny nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Léčba přípravkem Soliris nesmí být zahájena u pacientů (viz bod 4.4):

- s nevyлéčenou infekcí *Neisseria meningitidis*;
- kteří nemají platné očkování proti *Neisseria meningitidis*, pokud nepodstoupí profylaktickou léčbu vhodnými antibiotiky po dobu 2 týdnů po očkování.

#### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Od přípravku Soliris se neočekává ovlivnění aplastické složky anémie u pacientů s PNH.

##### Meningokoková infekce

Vzhledem k mechanismu účinku přípravku Soliris jeho používání zvyšuje náchylnost pacientů k meningokokové infekci (původce *Neisseria meningitidis*). Může se vyskytnout meningokokové onemocnění způsobené jakoukoli séro skupinou. V zájmu snížení rizika infekce musí být všichni pacienti očkováni proti meningokokové infekci minimálně dva týdny před zahájením léčby přípravkem Soliris, pokud riziko zpoždění terapie přípravkem Soliris nepřeváží nad riziky rozvoje meningokokové infekce. Pacienti, u kterých byla zahájena léčba přípravkem Soliris dříve než 2 týdny po očkování meningokokovou vakcínou, musí být léčeni vhodnými profylaktickými antibiotiky po dobu 2 týdnů po očkování. Za účelem prevence běžných patogenních meningokokových sérotypů se doporučují vakcíny proti séro skupinám A, C, Y, W 135 a B, jsou-li k dispozici. Pacienty je třeba vakcinovat nebo revakcinovat dle aktuálních národních pokynů pro očkování.

Vakcinace může dále aktivovat komplement. Jako výsledek může u pacientů s onemocněním zprostředkovaným komplementem, včetně PNH, aHUS a refrakterní gMG, dojít ke zvýšenému výskytu známek a příznaků základního onemocnění jako je hemolýza (u PNH), TMA (u aHUS) nebo exacerbace MG (u refrakterní gMG). Proto se u pacientů mají po doporučené vakcinaci pozorně sledovat příznaky těchto onemocnění.

Očkování nemusí dostatečně chránit před meningokokovou infekcí. Měly by být vzaty v úvahu oficiální pokyny pro správné používání antibakteriálních látek. U pacientů léčených přípravkem Soliris byly hlášeny případy závažných a fatálních meningokokových infekcí. Všichni pacienti by měli být sledováni z důvodu možnosti výskytu časných příznaků meningokokové infekce, v případě podezření na infekci je třeba neodkladně vyhodnotit jejich stav a v případě potřeby u nich zahájit podávání vhodných antibiotik. Pacienti by měli být informováni jak o těchto příznacích, tak i o nutných krocích vedoucích ve výsledku k neodkladnému vyhledání lékařské pomoci. Lékař musí s pacienty probrat přínosy a rizika léčby přípravkem Soliris a poskytnout jim informační brožuru pro pacienty a bezpečnostní kartu pacienta (jejich popis naleznete v příbalové informaci).

##### Další systémové infekce

Vzhledem k mechanismu účinku přípravku Soliris je zapotřebí zvláštní opatření při jeho použití v případě léčby pacientů s aktivními systémovými infekcemi. Pacienti mohou mít zvýšenou náchylnost k infekcím, především k infekcím zapouzdřenými bakteriemi. Pacienty je třeba seznámit s informacemi uvedenými v příbalové informaci, aby se zvýšila jejich informovanost o potenciálních závažných infekcích a jejich příznacích.

##### Reakce na infuzi

Podání přípravku Soliris může vyvolat reakci na infuzi nebo imunitní odpověď (imunogenita), která může vyústit v alergickou nebo hypersenzitivní reakci (včetně anafylaxe), ačkoli ve studiích, ve kterých byl přípravek Soliris podáván pacientům s PNH, aHUS, refrakterní gMG i s jinými onemocněními, nebyly zjištěny rozdíly mezi přípravkem Soliris a placebem, pokud jde o výskyt poruch imunitního systému do 48 hodin po podání přípravku. V klinických studiích nebyla u žádného pacienta s PNH, aHUS nebo refrakterní gMG zaznamenána reakce na infuzi, která by vyžadovala přerušeni léčby přípravkem Soliris. U všech pacientů se závažnou reakcí na infuzi je třeba podávání přípravku Soliris přerušit a zahájit odpovídající léčbu.

### Imunogenita

Vzácně byly u pacientů léčených přípravkem Soliris ve všech klinických studiích zaznamenány případy protilátkové odpovědi. V placebem kontrolovaných studiích PNH byla četnost odpovědi s nízkým titrem protilátek u pacientů léčených přípravkem Soliris (3,4 %) podobná jako u pacientů, kterým bylo podáváno placebo (4,8 %).

U pacientů s aHUS léčených přípravkem Soliris byly protilátky proti přípravku Soliris stanoveny elektrochemiluminiscenční analýzou s přemostovací strukturou (*ECL bridging format assay*) ve 3 případech ze 100 (3 %). 1 ze 100 (1 %) pacientů s aHUS měl nízké pozitivní hodnoty neutralizačních protilátek.

V placebem kontrolované studii refrakterní gMG nebyla během aktivní léčby v délce 26 týdnů prokázána tvorba protilátek proti léku u žádného (0/62) pacienta léčeného přípravkem Soliris. Nebyla pozorována žádná závislost mezi tvorbou protilátek a klinickou odpovědí či nežádoucími účinky.

### Imunizace

Před zahájením léčby přípravkem Soliris se doporučuje, aby byla u pacientů s PNH, aHUS a refrakterní gMG zahájena imunizace v souladu s aktuálními pokyny pro imunizaci. Navíc musí být všichni pacienti očkováni proti meningokokové infekci minimálně 2 týdny před zahájením léčby přípravkem Soliris, pokud riziko zpoždění terapie přípravkem Soliris nepřeváží nad rizikem rozvoje meningokokové infekce. Pacienti, u kterých byla zahájena léčba přípravkem Soliris dříve než 2 týdny po podání meningokokové vakcíny, musí být léčeni vhodnými profylaktickými antibiotiky po dobu 2 týdnů po očkování. Za účelem prevence běžných patogenních meningokokových sérotypů se doporučují vakcíny proti séro skupinám A, C, Y, W 135 a B, jsou-li k dispozici (viz část Meningokoková infekce).

Pacienti, kteří jsou mladší 18 let, musí být očkováni proti bakterii *Haemophilus influenzae* a pneumokokovým infekcím, přičemž je nutné dodržovat národní očkovací doporučení pro každou věkovou skupinu.

Vakcinace může dále aktivovat komplement. Jako výsledek může u pacientů s onemocněním zprostředkovaným kompletem, včetně PNH, aHUS a refrakterní gMG, dojít ke zvýšenému výskytu známek a příznaků základního onemocnění jako je hemolýza (u PNH), TMA (u aHUS) nebo exacerbaci MG (u refrakterní gMG). Proto se u pacientů mají po doporučené vakcinaci pozorně sledovat příznaky těchto onemocnění.

### Antikoagulační terapie

Léčba přípravkem Soliris by neměla ovlivnit antikoagulační léčbu.

### Terapie imunosupresivy a anticholinesterázami

Pacienti v klinických studiích refrakterní gMG pokračovali při léčbě přípravkem Soliris v léčbě imunosupresivy a anticholinesterázami. Přerušení léčby imunosupresivy a anticholinesterázami v průběhu léčby refrakterní gMG přípravkem Soliris nebylo v placebem kontrolovaných studiích hodnoceno.

V otevřené prodloužené studii (studii ECU-MG-302) měli lékaři možnost upravit základní léčbu imunosupresivy. V tomto režimu bylo pozorováno snížení denní dávky alespoň 1 imunosupresiva u 47 % pacientů. Nejčastějším důvodem změny terapie imunosupresivy bylo zlepšení příznaků MG při léčbě ekulizumabem. Při snížení dávkování nebo ukončení léčby imunosupresivy a anticholinesterázami mají být pacienti pečlivě sledováni s ohledem na známky exacerbace onemocnění.

### Laboratorní sledování PNH

Pacienti s PNH se mají sledovat kvůli známkám a příznakům intravaskulární hemolýzy včetně hladin laktátdehydrogenázy (LDH) v séru. U pacientů s PNH léčených přípravkem Soliris by měl být podobně sledován výskyt příznaků intravaskulární hemolýzy na základě stanovení hladin LDH, přičemž tito pacienti mohou během udržovací fáze doporučeného dávkovacího režimu (jednou za 14 dní  $\pm$  2 dny) vyžadovat úpravu dávkování (až jednou za 12 dní).

### Laboratorní sledování aHUS

U pacientů s aHUS léčených přípravkem Soliris by měl být sledován výskyt příznaků trombotické mikroangiopatie na základě stanovení počtu krevních destiček a hladin LDH a kreatininu v séru, přičemž tito pacienti mohou během udržovací fáze doporučeného dávkovacího režimu (jednou za 14 dní  $\pm$  2 dny) vyžadovat úpravu dávkování (až jednou za 12 dní).

### Přerušení léčby u PNH

U pacientů s PNH, u kterých je léčba přípravkem Soliris přerušena, je třeba pečlivě sledovat výskyt příznaků závažné intravaskulární hemolýzy. Závažná hemolýza je identifikována na základě výskytu zvýšených sérových hladin LDH nad hodnoty naměřené před zahájením léčby a současně výskytu kteréhokoli z následujících příznaků: absolutní snížení velikosti klonu PNH buněk o více než 25 % (za předpokladu, že nejsou rozředěny transfuzí) v průběhu maximálně jednoho týdne; snížení hladiny hemoglobinu pod hodnotu 5 g/dl nebo pokles hladiny hemoglobinu o více než 4 g/dl v průběhu maximálně jednoho týdne; angina pectoris; změna duševního stavu; 50% vzestup hladiny sérového kreatininu nebo trombóza. Každého pacienta, u něhož je přerušena léčba přípravkem Soliris, je třeba monitorovat po dobu minimálně 8 týdnů, aby se odhalila závažná hemolýza a další reakce.

V případě, že po přerušení léčby přípravkem Soliris dojde k závažné hemolýze, je třeba zvážit následující léčebné postupy: krevní transfuze (červené krvinky oddělené od plazmy) nebo výměnná transfuze, jestliže počet PNH červených krvinek stanovených průtokovou cytometrií je vyšší než 50 % z celkového počtu červených krvinek; antikoagulace; kortikosteroidy nebo opětovné zahájení podávání přípravku Soliris. V rámci klinických studií, do nichž byli zařazeni pacienti s PNH, přerušilo léčbu přípravkem Soliris 16 pacientů. Nebyly zaznamenány žádné případy závažné hemolýzy.

### Přerušení léčby u aHUS

U některých pacientů s aHUS byly již ve 4. týdnu a až do 127. týdne po přerušení léčby přípravkem Soliris pozorovány komplikace ve formě trombotické mikroangiopatie (TMA). O přerušení léčby lze uvažovat pouze v případě, že k tomu existují lékařské důvody.

V klinických studiích zahrnujících pacienty s aHUS přerušilo léčbu přípravkem Soliris 61 pacientů (21 pediatrických pacientů) s mediánem období následného sledování 24 týdnů. Bylo zaznamenáno patnáct závažných komplikací ve formě trombotické mikroangiopatie (TMA) u 12 pacientů po přerušení léčby a ke 2 závažným komplikacím ve formě TMA došlo u 2 dalších pacientů užívajících snížené dávkování přípravku Soliris, které neodpovídalo schválenému dávkování (viz bod 4.2). K závažným komplikacím ve formě TMA docházelo bez ohledu na to, zda byly u pacientů identifikovány genové mutace, vysoké riziko polymorfismu nebo autoprotilátky. U těchto pacientů došlo k dalším závažným zdravotním komplikacím, včetně závažného zhoršení funkce ledvin, hospitalizace v souvislosti s onemocněním a progresí do konečného stadia renálního onemocnění, které vyžaduje dialýzu. U jednoho pacienta došlo k progresi do konečného stadia renálního onemocnění bez ohledu na znovuzahájení léčby po jejím přerušení.

U pacientů s aHUS, u kterých je léčba přípravkem Soliris přerušena, je třeba pečlivě sledovat výskyt známek a příznaků závažné trombotické mikroangiopatie. Monitorování nemusí stačit k tomu, aby bylo možné predikovat nebo předejít závažným komplikacím ve formě trombotické mikroangiopatie po přerušení léčby přípravkem Soliris u pacientů s aHUS.

Závažné komplikace ve formě trombotické mikroangiopatie po přerušení léčby mohou být identifikovány na základě výsledku (i) kterýchkoliv dvou měření nebo opakováním jakéhokoli jednoho z následujících měření: snížení počtu krevních destiček o 25 % nebo více ve srovnání s výchozím počtem nebo maximálním počtem destiček během léčby přípravkem Soliris; vzestup hladiny sérového kreatininu o 25 % nebo více ve srovnání s výchozí nebo minimální hodnotou během léčby přípravkem Soliris; nebo výskyt zvýšené sérové hladiny LDH o 25 % nebo více ve srovnání s výchozí nebo minimální hodnotou během léčby přípravkem Soliris; nebo (ii) výskytu kteréhokoli z následujících příznaků: změna mentálního stavu nebo záchvaty; angina pectoris nebo dyspnoea; nebo trombóza.

V případě, že po přerušení léčby přípravkem Soliris dojde k závažným komplikacím ve formě trombotické mikroangiopatie, je třeba zvážit opětovné zahájení léčby přípravkem Soliris, podpůrnou péčí s PE/PI nebo vhodná orgánově specifická podpůrná opatření zahrnující podporu ledvin pomocí dialýzy, podporu dýchání pomocí mechanické ventilace nebo antikoagulace.

#### Přerušení léčby refrakterní gMG:

Použití přípravku Soliris pro léčbu refrakterní gMG bylo zkoumáno pouze při dlouhodobém podávání. Pacienti, kteří léčbu přípravkem Soliris přeruší, musí být pečlivě sledováni z hlediska výskytu známek a příznaků zhoršování onemocnění.

#### Odborné materiály

Všichni lékaři, kteří budou předepisovat přípravek Soliris, musí být dobře obeznámeni s návodem pro předepisující lékaře. Lékař musí s pacienty diskutovat přínosy a rizika léčby přípravkem Soliris, poskytnout jim informační brožuru pro pacienta a bezpečnostní kartu pacienta.

Pacienti by měli být poučeni, že pokud budou mít horečku, bolest hlavy doprovázenou horečkou a/nebo ztuhlý krk nebo citlivost na světlo, měli by neprodleně vyhledat lékařskou pomoc, neboť tyto příznaky mohou ukazovat na infekci způsobenou meningokokem.

#### Pomocné látky

Tento přípravek obsahuje 5 mmol sodíku na jednu injekční lahvičku. Tato skutečnost by měla být brána v úvahu u pacientů na dietě s nízkým obsahem sodíku.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

U žen ve fertilním věku se má za účelem prevence početí zvážit použití vhodné antikoncepce během léčby a nejméně po dobu 5 měsíců po podání poslední dávky ekulizumabu.

#### Těhotenství

Dobře kontrolované studie u těhotných žen léčených ekulizumabem nejsou k dispozici. Údaje získané z omezeného množství těhotenství exponovaných ekulizumabu (méně než 300 ukončených těhotenství) nenaznačují zvýšené riziko malformací plodu nebo fetální/neonatální toxicity. Nicméně vzhledem k nedostatku dobře kontrolovaných studií přetrvávají nejistoty. Z toho důvodu se před léčbou a během léčby ekulizumabem u těhotných žen doporučuje individuální analýza přínosů a rizik. Pokud je léčba během těhotenství považována za nutnou, doporučuje se pečlivé sledování matky i plodu v souladu s lokálními postupy.

Studie reprodukční toxicity na zvířatech nebyly s ekulizumabem provedeny (viz bod 5.3).

Je známo, že lidský IgG přestupuje přes lidskou placentární bariéru, a tudíž ekulizumab může ve fetálním oběhu potenciálně způsobit inhibici terminálního komplexu komplementu. Proto má být přípravek Soliris podáván těhotným ženám pouze v případech, kdy je to nezbytné.

#### Kojení

Neočekávají se žádné účinky na kojené novorozence/děti jelikož omezené množství údajů naznačuje, že se ekulizumab nevylučuje do lidského mateřského mléka. Nicméně vzhledem k omezenosti dostupných údajů se mají zvážit vývojové a zdravotní přínosy kojení a klinická potřeba léčby ekulizumabem pro matku a jakékoliv možné nežádoucí účinky na kojené dítě způsobené ekulizumabem nebo základním onemocněním matky.

#### Fertilita

Nebyly provedeny žádné specifické studie ekulizumabu na fertilitu.



## 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Soliris nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

## 4.8 Nežádoucí účinky

### Shrnutí bezpečnostního profilu

Podpůrné údaje týkající se bezpečnosti byly získány z 29 dokončených klinických studií a jedné probíhající klinické studie, do nichž bylo zařazeno 1 407 pacientů z populací s deseti typy onemocnění, včetně PNH, aHUS a refrakterní gMG, kterým byl podáván ekulizumab. Nejčastějším nežádoucím účinkem byla bolest hlavy (objevovala se většinou v úvodní fázi léčby) a ze všech meningokokových infekcí<sup>a</sup> byla nejčastěji hlášeným závažným nežádoucím účinkem meningokoková sepe.

### Tabulkový přehled nežádoucích účinků

V tabulce 1 jsou uvedeny nežádoucí účinky zaznamenané při spontánních hlášeních a při dokončených klinických studiích po podání ekulizumabu, včetně studií při PNH, aHUS a refrakterní gMG. Nežádoucí účinky pozorované po podání ekulizumabu jsou uvedeny podle jednotlivých tříd orgánových systémů a preferovaných termínů. Jsou rozděleny podle četnosti na velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ) a vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

**Tabulka 1: Nežádoucí účinky hlášené u 1 407 pacientů zahrnutých do celkových klinických studií s ekulizumabem, včetně pacientů s PNH, aHUS a refrakterní gMG, a v rámci zkušeností po uvedení přípravku na trh**

Třídy orgánových systémů podle MedDRA	Velmi časté ( $\geq 1/10$ )	Časté ( $\geq 1/100$ až $< 1/10$ )	Méně časté ( $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$ )	Vzácné ( $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$ )
<b>Infekce a infestace</b>		Pneumonie, infekce horních cest dýchacích, nazofaryngitida, infekční onemocnění močových cest, herpes labialis	Meningokoková infekce <sup>a</sup> , sepe, septický šok, peritonitida, infekce dolních cest dýchacích, mykotická infekce, virová infekce, bronchitida, absces, celulitida, chřipka, infekce trávicího traktu, cystitida, infekce, sinusitida, zubní infekce	Aspergilová infekce <sup>b</sup> , bakteriální artritida <sup>b</sup> , gonokoková infekce urogenitálního traktu, infekce <i>Haemophilus influenzae</i> , impetigo, gingivitida
<b>Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)</b>				Maligní melanom, myelodysplastický syndrom
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>		Leukopenie, anemie	Trombocytopenie, lymfopenie	Hemolýza*, abnormální faktor krevního srážení, aglutinace erytrocytů, koagulopatie
<b>Poruchy imunitního systému</b>			Anafylaktická reakce, hypersenzitivita	
<b>Endokrinní poruchy</b>				Basedowova choroba
<b>Poruchy</b>			Snížená chuť k jídlu	

<b>Třídy orgánových systémů podle MedDRA</b>	<b>Velmi časté (≥1/10)</b>	<b>Časté (≥1/100 až &lt;1/10)</b>	<b>Méně časté (≥1/1 000 až &lt;1/100)</b>	<b>Vzácné (≥1/10 000 až &lt;1/1 000)</b>
<b>metabolismu a výživy</b>				
<b>Psychiatrické poruchy</b>		Insomnie	Deprese, úzkost, výkyvy nálady	Abnormální sny, poruchy spánku
<b>Poruchy nervového systému</b>	Bolest hlavy	Závrať, dysgeuzie, tremor	Parestezie	Synkopa
<b>Poruchy oka</b>			Rozmazané vidění	Iritiace spojivky
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>			Tinnitus, vertigo	
<b>Srdeční poruchy</b>			Palpitace	
<b>Cévní poruchy</b>		Hypertenze	Akcelerovaná hypertenze, hypotenze, nával horka, žilní porucha	Hematom
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>		Kašel, bolest faryngolaryngeální	Dyspnoe, krvácení z nosu, podráždění v krku, nazální překrvení, rinorea	
<b>Gastrointestinální poruchy</b>		Průjem, zvracení, nauzea, bolest břicha	Zácpa, dyspepsie, břišní distenze	Refluxní choroba jícnu, bolest dásně
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>				Ikterus
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b>		Vyrážka, pruritus, alopecie	Kopřivka, erytém, petechie, hyperhidróza, suchá kůže	Dermatitida, kožní depigmentace
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</b>		Artralgie, myalgie, bolest v končetině	Svalový spasmus, kostní bolest, bolest zad, bolest krku, otok kloubu	Trismus
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>			Renální poškození, dysurie	Hematurie
<b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b>			Spontánní erekce penisu, porucha menstruace	
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>		Pyrexie, zimnice, únava, onemocnění podobající se chřipce	Edém, hrudní diskomfort, astenie, bolest na hrudi, bolest v místě infuze	Extravazace, parestézie v místě infuze, pocit horka
<b>Vyšetření</b>			Zvýšená hladina alaninaminotransferázy, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, zvýšená hladina gama glutamyltransferázy, snížený hematokrit, snížený hemoglobin	Pozitivní Coombsův test <sup>b</sup>
<b>Poranění, otravy a procedurální komplikace</b>			Reakce spojená s infuzí	

\*viz bod Popis vybraných nežádoucích účinků

<sup>a</sup> = Meningokoková infekce zahrnuje následující preferované termíny: meningokoková seps, meningokoková meningitida, neisseriová infekce; <sup>b</sup> = Nežádoucí účinky hlášené po uvedení přípravku na trh

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

Nejzávažnějším nežádoucím účinkem ve všech klinických studiích, včetně klinických studií při PNH a aHUS, byla meningokoková septikémie (viz bod 4.4). V dokončených klinických studiích refrakterní gMG nebyly hlášeny případy meningokokové infekce.

Protilátky proti přípravku Soliris byly zjištěny u 2 % pacientů s PNH metodou ELISA a u 3 % pacientů s aHUS pomocí elektrochemiluminiscenční analýzy s přemostovací strukturou (*ECL bridging format assay*). V placebem kontrolovaných studiích refrakterní gMG nebyla pozorována tvorba protilátek proti léku. Podobně jako u všech proteinů zde existuje možnost vzniku imunogenity.

V souboru s vynechanou dávkou nebo opožděným podáním dávky přípravku Soliris v průběhu klinických studií PNH byly hlášeny případy hemolýzy (viz rovněž bod 4.4).

V souboru s vynechanou dávkou nebo opožděným podáním dávky přípravku Soliris v průběhu klinických studií aHUS byly hlášeny případy komplikací ve formě trombotické mikroangiopatie (viz rovněž bod 4.4).

#### Pediatrická populace

U dětských a dospívajících pacientů s PNH (ve věku od 11 do 18 let) zařazených do pediatrické PNH studie M07-005 vypadal bezpečnostní profil podobně jako bezpečnostní profil, který byl pozorován u dospělých pacientů s PNH. Nejčastějším nežádoucím účinkem zaznamenaným u pediatrických pacientů byla bolest hlavy.

Bezpečnostní profil u dospívajících pacientů s aHUS (pacientů ve věku od 12 do 18 let) je konzistentní s bezpečnostním profilem, který byl pozorován u dospělých. U pediatrických pacientů s aHUS (ve věku od 2 měsíců do méně než 18 let) zařazených do studií aHUS C08-002, C08-003, C09-001r a C10-003 se bezpečnostní profil jeví podobně jako bezpečnostní profil, který byl pozorován u dospělých pacientů s aHUS. Bezpečnostní profil v různých pediatrických věkových podskupinách se zdá být podobný.

Přípravek Soliris nebyl u pediatrických pacientů s refrakterní gMG zkoumán.

#### Starší populace

Mezi staršími pacienty ( $\geq 65$  let) a mladšími pacienty ( $< 65$  let) s refrakterní gMG nebyly celkově hlášeny žádné rozdíly v bezpečnosti (viz bod 5.1).

#### Pacienti s dalšími onemocněními

##### Údaje týkající se bezpečnosti z jiných klinických studií

Podpůrné údaje týkající se bezpečnosti byly získány z 13 dokončených klinických studií, do nichž bylo zařazeno 856 pacientů, kterým byl podáván ekulizumab. U těchto pacientů se nejednalo o PNH, aHUS ani o refrakterní gMG, ale o jiné typy onemocnění. U jednoho neočkovaného pacienta, u něhož byla diagnostikována idiopatická membranózní glomerulonefropatie, se vyskytla meningokoková meningitida. Nežádoucí účinky hlášené u pacientů s onemocněním jiným než PNH, aHUS nebo refrakterní gMG byly podobné nežádoucím účinkům hlášeným u pacientů s PNH, aHUS nebo refrakterní gMG (viz tabulka 1 výše). Žádné specifické nežádoucí účinky se v těchto klinických studiích neobjevily.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

## 4.9 Předávkování

Nebyl hlášen žádný případ předávkování.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: selektivní imunosupresiva, ATC kód: L04AA25

Přípravek Soliris je rekombinantní humanizovaná monoklonální IgG<sub>2/4k</sub> protilátka, která se váže na lidský protein komplementu C5 a inhibuje aktivaci terminálního komplementu. Protilátka Soliris obsahuje konstantní lidské regiony a myší regiony určující komplementaritu, přenesené na základní strukturu z lidských variabilních regionů s lehkými a těžkými řetězci. Přípravek Soliris je složen ze dvou těžkých řetězců se 448 aminokyselinami a dvou lehkých řetězců s 214 aminokyselinami, přičemž jeho molekulová hmotnost je přibližně 148 kDa.

Přípravek Soliris je produkován na základě exprese v buňkách myšího myelomu (buněčné linii NS0) a je purifikován afinitní a iontově výměnnou chromatografií. Proces výroby léčivé látky zahrnuje také specifickou virovou inaktivaci a postupy odstranění.

#### Mechanismus účinku

Ekulizumab, účinná látka přípravku Soliris, je inhibitor terminálního komplementu, který se specificky a s vysokou afinitou váže na protein komplementu C5, čímž brání jeho štěpení na C5a a C5b a tvorbě terminálního komplexu komplementu C5b-9. Ekulizumab zachovává iniciální komponenty aktivace komplementu, které jsou nezbytné pro opsonizaci mikroorganismů a clearance (odstraňování) imunokomplexů.

U pacientů s PNH je léčbou přípravkem Soliris blokována nekontrolovaná aktivace terminálního komplexu komplementu a následná komplementem zprostředkovaná intravaskulární hemolýza. Sérová koncentrace ekulizumabu přibližně 35 mikrogramů/ml zajistí v podstatě úplnou inhibici intravaskulární hemolýzy vyvolané terminálním komplementem u většiny pacientů s PNH. Dlouhodobé podávání přípravku Soliris u PNH způsobilo rychlé a trvalé snížení hemolytické aktivity vyvolané komplementem.

U pacientů s aHUS je léčbou přípravkem Soliris blokována nekontrolovaná aktivace terminálního komplexu komplementu a následná komplementem zprostředkovaná trombotická mikroangiopatie. Všichni pacienti, léčení přípravkem Soliris podávaným podle doporučení, vykazovali rychlé a trvalé snížení aktivity terminálního komplexu komplementu. Sérová koncentrace ekulizumabu přibližně 50-100 mikrogramů/ml zajistí v podstatě úplnou inhibici aktivity terminálního komplexu komplementu u všech pacientů s aHUS. Dlouhodobé podávání přípravku Soliris u aHUS způsobilo rychlé a trvalé snížení komplementem zprostředkované trombotické mikroangiopatie.

U pacientů s refrakterní gMG vyvolává nekontrolovaná aktivace terminální fáze komplementové kaskády na nervosvalových ploténkách lýzu zprostředkovanou komplexem MAC (*Membrane Attack Complex*) a zánět zprostředkovaný proteinem C5a, což vede k selhání nervosvalového přenosu. Dlouhodobé podávání přípravku Soliris vede k okamžité, úplné a přetrvávající inhibici aktivity terminálního komplexu komplementu.

## Klinická účinnost a bezpečnost

### *Paroxysmální noční hemoglobinurie*

Bezpečnost a účinnost přípravku Soliris byla hodnocena u pacientů s PNH a hemolýzou v randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii (C04-001), která trvala 26 týdnů. Pacienti s PNH byli léčeni přípravkem Soliris také ve studii s jedinou skupinou pacientů, která trvala 52 týdnů (C04-002) a v dlouhodobé rozšířené studii (E05-001). Před zahájením podávání přípravku Soliris pacienti dostali meningokokovou vakcínu. Ve všech studiích byl pacientům ekulizumab podáván v dávce 600 mg jednou za 7 dní  $\pm$  2 dny po dobu 4 týdnů, poté byl za 7  $\pm$  2 dny podán v dávce 900 mg, a dále byl podáván v dávce 900 mg jednou za 14 dní  $\pm$  2 dny po zbylou dobu trvání studií. Přípravek Soliris byl podáván formou 25–45minutové intravenózní infuze. Byl také spuštěn pozorovací neintervenci registr u pacientů s PNH (M07-001), aby bylo možné charakterizovat normální průběh PNH u neléčených pacientů a klinické výsledky při léčbě přípravkem Soliris.

Ve studii C04-001 (TRIUMPH) byli pacienti s PNH, kteří během posledních 12 měsíců absolvovali nejméně 4 transfuze a u kterých podíl PNH buněk dosahoval nejméně 10 % (tento nálezn byl potvrzen průtokovou cytometrií) a počet jejich krevních destiček byl minimálně 100 000/mikrolitr, náhodně rozdělení na osoby léčené přípravkem Soliris (n=43) nebo placebem (n=44). Před randomizací všichni pacienti absolvovali iniciační pozorovací fázi, ve které se potvrdila potřeba transfuze červených krvinek a určila se koncentrace hemoglobinu, která by definovala stabilizaci hemoglobinu u pacienta a výsledky transfuzí (tzv. set point). Set-point hemoglobinu byl  $\leq$  9 g/dl u pacientů s příznaky a  $\leq$  7 g/dl u pacientů bez příznaků. Primární parametry účinnosti byly stabilizace hemoglobinu (pacienti, u nichž se udržela vyšší hodnota koncentrace hemoglobinu, než byl set-point, a u nichž nemusela být po celou dobu 26 týdnů provedena transfuze červených krvinek) a potřeba krevní transfuze. Únava a kvalita života spojená se zdravím představovaly relevantní sekundární parametry. Hemolýza byla monitorovaná zejména na základě měření sérových hladin LDH a podíl PNH červených krvinek byl monitorován pomocí průtokové cytometrie. Pacienti, kteří na začátku studie dostávali antikoagulantia a systémové kortikosteroidy, pokračovali v užívání těchto léků. Základní charakteristiky na začátku studie byly vyrovnané (viz tabulka 2).

V rámci nekontrolované studie C04-002 (SHEPHERD) byl pacientům s PNH, kteří během posledních 24 měsíců absolvovali nejméně jednu transfuzi a měli alespoň 30 000 krevních destiček na mikrolitr, podáván přípravek Soliris po dobu 52 týdnů. Pacienti současně užívali také další léky: 63 % pacientů užívalo antitrombotické přípravky a 40 % systémové kortikosteroidy. Základní charakteristiky jsou uvedeny v tabulce 2.

**Tabulka 2: Demografické údaje a charakteristika pacientů zařazených do studií C04-001 a C04-002**

Parametr	C04-001		C04-002
	Placebo N=44	Soliris N=43	Soliris N=97
Průměrný věk (standardní odchylka, SD)	38,4 (13,4)	42,1 (15,5)	41,1 (14,4)
Pohlaví - ženy (%)	29 (65,9)	23 (53,5)	49 (50,5)
Výskyt aplastické anémie nebo myelodysplastického syndromu (MDS) v anamnéze (%)	12 (27,3)	8 (18,7)	29 (29,9)
Současně podávaná antikoagulancia (%)	20 (45,5)	24 (55,8)	59 (61)
Současně podávaná léčba steroidy/ imunosupresivy (%)	16 (36,4)	14 (32,6)	46 (47,4)
Přerušeni léčby	10	2	1
Podání červených krvinek oddělených od plazmy během posledních 12 měsíců (medián (první kvartil - Q1, třetí kvartil - Q3))	17,0 (13,5; 25,0)	18,0 (12,0; 24,0)	8,0 (4,0; 24,0)
Průměrná hladina hemoglobinu (g/dl) v určeném čase (set-point) (standardní odchylka)	7,7 (0,75)	7,8 (0,79)	Nehodnoceno
Hladiny LDH před zahájením léčby (medián, U/l)	2234,5	2032,0	2051,0
Hladina volného hemoglobinu při počátečním vyšetření-výchozí parametr (medián, mg/dl)	46,2	40,5	34,9

Ve studii TRIUMPH bylo u pacientů léčených přípravkem Soliris dosaženo signifikantního snížení hemolýzy ( $p < 0,001$ ), což mělo za následek zlepšení anémie. Toto se projevilo zvýšenou stabilizací hemoglobinu a sníženou potřebou transfuzí červených krvinek ve srovnání s pacienty léčenými placebem (viz tabulka 3). Tyto účinky byly pozorovány u pacientů v každé ze tří skupin, do nichž byli rozděleni před začátkem studie podle transfuzí červených krvinek (4–14 jednotek, 15–25 jednotek, > 25 jednotek). Po třech týdnech léčby přípravkem Soliris pacienti hlásili snížení únavy a zlepšení kvality života spojené se zdravím. Vzhledem k velikosti a trvání studie nemohly být stanoveny účinky přípravku Soliris na výskyt trombotických příhod. Studii SHEPHERD ukončilo 96 z 97 zapojených pacientů (jeden pacient zemřel v důsledku trombotické příhody). Během celé doby léčby přetrvávalo snížení intravaskulární hemolýzy, měřené na základě sérových hladin LDH, což mělo za následek zvýšení počtu pacientů, kteří nepotřebovali transfuzi, sníženou potřebu transfuze červených krvinek a snížení únavy. Viz tabulka 3.

**Tabulka 3: Výsledky účinnosti ve studiích C04-001 a C04-002**

	C04-001			C04-002*	
	Placebo N=44	Soliris N=43	P – hodnota	Soliris N=97	P – hodnota
Procento pacientů se stabilizovanou hladinou hemoglobinu na konci studie	0	49	< 0,001	Nehodnoceno	
Transfuze červených krvinek oddělených od plazmy během léčby (medián)	10	0	< 0,001	0	< 0,001
Pacienti, kteří nepotřebovali transfuzi během léčby (%)	0	51	< 0,001	51	< 0,001
Hladiny LDH na konci studie (medián, U/l)	2 167	239	< 0,001	269	< 0,001
AUC u LDH na konci studie (medián, U/l x den)	411 822	58 587	< 0,001	-632 264	< 0,001
Hladina volného hemoglobinu na konci studie (medián, mg/dl)	62	5	< 0,001	5	< 0,001
FACIT-Fatigue (míra účinku)		1,12	< 0,001	1,14	< 0,001

\*Výsledky studie C04-002 se vztahují ke srovnání stavu před zahájením léčby a po jejím ukončení.

Ze 195 pacientů, kteří se zapojili do studií C04-001, C04-002 a do dalších úvodních studií, byli do dlouhodobé rozšířené studie (E05-001) zařazeni pacienti s PNH léčení přípravkem Soliris. U všech pacientů přerušovalo snížení intravaskulární hemolýzy po celou dobu léčby přípravkem Soliris, přičemž tato doba se pohybovala od 10 do 54 měsíců. U pacientů léčených přípravkem Soliris bylo zaznamenáno méně trombotických příhod ve srovnání se stejně dlouhým obdobím před zahájením léčby. Tento efekt byl však prokázán v nekontrolovaných studiích.

Registr PNH (M07-001) byl použit k hodnocení účinnosti přípravku Soliris u pacientů s PNH bez transfuze erytrocytů v anamnéze. Tito pacienti měli vysokou aktivitu onemocnění, která byla definovaná zvýšenou hemolýzou (LDH > 1,5 x horní limit normy) a přítomností souvisejícího klinického příznaku / souvisejících klinických příznaků: únavy, hemoglobinurie, bolesti břicha, dušnosti (dyspnoe), anemie (hemoglobin < 100 g/l), závažné vaskulární nežádoucí příhody (včetně trombózy), dysfagie nebo erektilní dysfunkce.

V registru PNH bylo u pacientů léčených přípravkem Soliris pozorováno snížení hemolýzy a souvisejících příznaků. Za 6 měsíců došlo u pacientů léčených přípravkem Soliris bez transfuze erytrocytů v anamnéze k významnému poklesu hodnot LDH ( $p < 0,001$ ; medián LDH 305 U/l; tabulka 4). Kromě toho 74 % pacientů bez přechodného podání transfuze léčených přípravkem Soliris zaznamenalo klinicky významná zlepšení ve skóre FACIT-Fatigue (tj. zvýšení o 4 body nebo více) a 84 % ve skóre EORTC fatigue (tj. snížení o 10 bodů nebo více).

**Tabulka 4: Výsledky účinnosti (hladina LDH a FACIT-Fatigue) u pacientů s PNH bez transfuze v anamnéze ve studii M07-001**

Parametr	M07-001
	S přípravkem Soliris Bez transfuze
Počáteční hladina LDH (medián, U/l)	N=43 1447
Hladina LDH za 6 měsíců (medián, U/l)	N=36 305
Počáteční skóre FACIT-Fatigue (medián)	N=25 32
Skóre FACIT-Fatigue při posledním dostupném hodnocení (medián)	N=31 44

FACIT-Fatigue se měří na stupnici 0-52, přičemž vyšší hodnoty znamenají menší únavu

#### *Atypický hemolyticko-uremický syndrom*

K hodnocení účinnosti přípravku Soliris v léčbě aHUS byly použity údaje 100 pacientů ve čtyřech prospektivních kontrolovaných studiích, třech s dospělými a dospívajícími pacienty (C08-002A/B, C08-003A/B, C10-004) a jedné s pediatrickými a dospívajícími pacienty (C10-003), a 30 pacientů v jedné retrospektivní studii (C09-001r).

Studie C08-002A/B byla prospektivní, kontrolovaná, otevřená studie, která zahrnovala pacienty v časně fázi aHUS s prokázanými klinickými projevy trombotické mikroangiopatie, jako počet krevních destiček  $\leq 150 \times 10^9/l$ , ačkoliv byla provedena PE/PI a hodnoty LDH a sérového kreatininu nad horním limitem normy.

Studie C08-003A/B byla prospektivní, kontrolovaná, otevřená studie, která zahrnovala pacienty s aHUS dlouhodobě nemocné, bez jasně prokázaných klinických projevů trombotické mikroangiopatie a podstupující dlouhodobou PE/PI ( $\geq 1$  PE/PI každé dva týdny a ne více než 3 PE/PI za týden po dobu nejméně 8 týdnů před první dávkou). Pacienti v obou prospektivních studiích byli léčeni přípravkem Soliris 26 týdnů a většina pacientů byla zařazena do dlouhodobé, otevřené, rozšířené studie. Všichni pacienti zařazení v obou prospektivních studiích měli hladinu ADAMTS-13 nad 5 %.

Pacienti byli naočkováni meningokokovou vakcínou před předepsáním přípravku Soliris nebo dostávali profylaktickou léčbu vhodnými antibiotiky po dobu dvou týdnů po očkování. Ve všech studiích byla dávka přípravku Soliris pro dospělé a dospívající pacienty s aHUS 900 mg každých  $7 \pm 2$  dny po dobu 4 týdnů, poté 1 200 mg o  $7 \pm 2$  dny později a pak 1 200 mg každých  $14 \pm 2$  dny po dobu trvání studie. Přípravek Soliris byl podáván pomocí intravenózních infuzí po dobu 35 minut. Režim dávkování u pediatrických pacientů a dospívajících, vážících méně než 40 kg, byl stanoven na základě farmakokinetické (PK) simulace, která určila doporučenou dávku a harmonogram podle tělesné hmotnosti pacienta (viz bod 4.2).

Ve studii C08-002A/B primární koncové parametry zahrnovaly změnu v počtu krevních destiček od výchozího bodu a ve studii C08-003A/B bezpříznakovou trombotickou mikroangiopatii (TMA). Další koncové parametry zahrnovaly míru intervence TMA, hematologickou normalizaci, úplnou odpověď TMA, změny v LDH, funkci ledvin a kvalitu života. Bezpříznaková TMA byl definován jako absence následujících příznaků po dobu minimálně 12 týdnů: snížení počtu krevních destiček o  $>25$  % oproti výchozí hodnotě, PE/PI a nové dialýzy. Intervence TMA byla definována jako PE/PI nebo nová dialýza. Hematologická normalizace byla definována jako normalizace počtu krevních destiček a hladin LDH, které se udrží ve  $\geq 2$  po sobě jdoucích měření po dobu  $\geq 4$  týdnů. Úplná odpověď TMA byla definována jako hematologická normalizace a snížení sérového kreatininu o  $\geq 25$  %, které se udrží ve  $\geq 2$  po sobě jdoucích měření po dobu  $\geq 4$  týdnů.

V tabulce 5 jsou zachyceny základní charakteristiky.



**Tabulka 5: Demografie a charakteristika pacientů ve studiích C08-002A/B a C08-003A/B**

Parametr	C08-002A/B	C08-003A/B
	Soliris N=17	Soliris N=20
Čas od první diagnózy do screeningu v měsících, medián (min, max)	10 (0,26; 236)	48 (0,66; 286)
Čas od současných klinických projevů TMA do screeningu v měsících, medián (min, max)	<1 (<1; 4)	9 (1; 45)
Počet případů PE/PI při současné manifestaci TMA, medián (min, max)	17 (2; 37)	62 (20; 230)
Počet případů PE/PI v 7 dnech před první dávkou ekulizumabu, medián (min, max)	6 (0; 7)	2 (1; 3)
Výchozí hodnota počtu krevních destiček ( $\times 10^9/l$ ), průměr (SD)	109 (32)	228 (78)
Výchozí hodnota LDH (U/l), průměr (SD)	323 (138)	223 (70)
Pacienti bez indentifikované mutace, n (%)	4 (24)	6 (30)

Pacientům ve studii aHUS C08-002A/B byl podáván přípravek Soliris minimálně 26 týdnů. Po dokončení iniciální 26 týdnů trvající léčby pokračovala většina pacientů zařazením do rozšířené fáze studie. Medián doby trvání terapie přípravkem Soliris ve studii aHUS C08-002A/B byl přibližně 100 týdnů (rozpětí: 2 až 145 týdnů).

Po zahájení terapie přípravkem Soliris byla pozorována redukce aktivity terminálního komplexu komplementu a zvýšený počet krevních destiček vzhledem k výchozí hodnotě. U všech pacientů byla po zahájení léčby přípravkem Soliris pozorována redukce aktivity terminálního komplexu komplementu. Tabulka 6 shrnuje výsledky účinnosti ve studii aHUS C08-002A/B. Všechny parametry účinnosti se zlepšily nebo se udržely po dobu 2 let léčby. Kompletní odpověď TMA se udržela u všech účastníků studie. Po prodloužení léčby na více než 26 týdnů dva další pacienti dosáhli a udrželi kompletní odpověď TMA kvůli normalizaci LDH (1 pacient) a snížení kreatininu v séru (2 pacienti).

Funkce ledvin, které byly měřeny pomocí eGFR, se během léčby přípravkem Soliris zlepšily a udržely. Čtyři z pěti pacientů, kteří vyžadovali dialýzu při zařazení do klinické studie, byli v průběhu léčby přípravkem Soliris schopni dialýzu přerušit a jeden pacient nově dialýzu vyžadoval. Pacienti udávali zlepšení kvality života (QoL) ve srovnání s předchozí situací.

Ve studii aHUS C08-002A/B byla odpověď na léčbu přípravkem Soliris podobná u pacientů s identifikovanými mutacemi v genech kódujících regulační faktory proteinů komplementu i bez nich.

Pacientům ve studii aHUS C08-003A/B byl podáván přípravek Soliris minimálně 26 týdnů. Po dokončení iniciální 26 týdnů trvající léčby pokračovala většina pacientů zařazením do rozšířené fáze studie. Medián doby trvání terapie přípravkem Soliris ve studii aHUS C08-003A/B byl přibližně 114 týdnů (rozpětí: 26 až 129 týdnů). Tabulka 6 shrnuje výsledky účinnosti ve studii aHUS C08-003A/B.

Ve studii aHUS C08-003A/B byla odpověď na léčbu přípravkem Soliris podobná u pacientů s identifikovanými mutacemi v genech kódujících regulační faktory proteinů komplementu i bez nich. U všech pacientů byla po zahájení léčby přípravkem Soliris pozorována redukce aktivity terminálního komplexu komplementu. Všechny parametry účinnosti se zlepšily nebo zůstaly zachovány po dobu 2 let léčby. Kompletní odpověď TMA se udržela u všech účastníků studie. Po prodloužení léčby na více než 26 týdnů šest dalších pacientů dosáhlo a udrželo kompletní odpověď TMA kvůli snížení kreatininu v séru. Žádný pacient léčený přípravkem Soliris nově nevyžadoval dialýzu. Funkce ledvin, které byly měřeny pomocí mediánu eGFR, se během léčby přípravkem Soliris zlepšily.

**Tabulka 6: Výsledky účinnosti v prospektivních studiích aHUS C08-002A/B a C08-003A/B**

	C08-002A/B N=17		C08-003A/B N=20	
	Ve 26 týdnech	Ve 2 letech <sup>1</sup>	Ve 26 týdnech	Ve 2 letech <sup>1</sup>
Normalizace počtu krevních destiček Všichni pacienti, n (%) (95% CI)	14 (82) (57-96)	15 (88) (64-99)	18 (90) (68-99)	18 (90) (68-99)
Pacienti s abnormální výchozí hodnotou, n/n (%)	13/15 (87)	13/15 (87)	1/3 (33)	1/3 (33)
Bezpriznaková TMA, n (%) (95% CI)	15 (88) (64-99)	15 (88) (64-99)	16 (80) (56-94)	19 (95) (75-99)
Výskyt intervence TMA				
Denní výskyt před aplikací ekulizumabu, medián (min, max)	0,88 (0,04; 1,59)	0,88 (0,04; 1,59)	0,23 (0,05; 1,09)	0,23 (0,05; 1,09)
Denní výskyt při aplikaci ekulizumabu, medián (min, max)	0 (0; 0,31)	0 (0; 0,31)	0	0
Hodnota <i>P</i>	<i>P</i> <0,0001	<i>P</i> <0,0001	<i>P</i> <0,0001	<i>P</i> <0,0001
Zlepšení CKD o ≥1 stupeň, n (%) (95% CI)	10 (59) (33-82)	12 (71) (44-90)	7 (35) (15-59)	12 (60) (36-81)
Změna eGFR ml/min/1,73 m <sup>2</sup> : medián (rozpětí)	20 (-1; 98)	28 (3; 82)	5 (-1; 20)	11 (-42; 30)
Zlepšení eGFR ≥15 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> , n (%) (95% CI)	8 (47) (23-72)	10 (59) (33-82)	1 (5) (0-25)	8 (40) (19-64)
Změna v Hgb >20 g/l, n (%) (95% CI)	11 (65) (38-86) <sup>2</sup>	13 (76) (50-93)	9 (45) (23-68) <sup>3</sup>	13 (65) (41-85)
Hematologická normalizace, n (%) (95% CI)	13 (76) (50-93)	15 (88) (64-99)	18 (90) (68-99)	18 (90) (68-99)
Úplná odpověď TMA, n (%) (95% CI)	11 (65) (38-86)	13 (76) (50-93)	5 (25) (9-49)	11 (55) (32-77)

<sup>1</sup> Při uzavěření údajů (20. dubna 2012)

<sup>2</sup> Studie C08-002: 3 pacienti dostávali ESA, která byla vysazena po zahájení léčby ekulizumabem

<sup>3</sup> Studie C08-003: 8 pacientů dostávalo ESA, která byla u 3 z nich vysazena v průběhu léčby ekulizumabem

Studie aHUS C10-004 zahrnovala 41 pacientů, kteří vykazovali známky TMA (trombotická mikroangiopathie). Pro přijetí do studie bylo nutné, aby pacienti měli počet krevních destiček < dolní limit normálního rozpětí, aby byla prokázána hemolýza, např. zvýšený LDH v séru, a aby kreatinin v séru přesahoval horní limit normálu, bez potřeby chronické dialýzy. Medián věku pacientů byl 35 let (rozpětí: 18 až 80 let). Všichni pacienti zahrnutí do studie aHUS C10-004 měli hladinu ADAMTS-13 nad 5 %. U padesáti jednoho procenta pacientů byla identifikována mutace regulačního faktoru komplementu nebo autoprotilátky. Celkem 35 pacientů dostávalo před ekulizumabem PE/PI. Tabulka 7 shrnuje klíčové počáteční klinické charakteristiky spojené s onemocněním u pacientů ve studii aHUS C10-004.

**Tabulka 7: Počáteční charakteristika pacientů zahrnutých ve studii aHUS C10-004**

Parametr	Studie aHUS C10-004 N=41
Doba od diagnózy aHUS do první dávky studovaného léku (měsíce), medián (min, max)	0,79 (0,03; 311)
Doba od současné klinické manifestace TMA do první dávky studovaného léku (měsíce), medián (min, max)	0,52 (0,03; 19)
Počáteční počet krevních destiček ( $\times 10^9/l$ ), medián (min, max)	125 (16; 332)
Počáteční hodnota LDH (U/l), medián (min, max)	375 (131; 3318)
Počáteční hodnota eGFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ), medián (min, max)	10 (6; 53)

Pacientům ve studii aHUS C10-004 byl podáván přípravek Soliris minimálně 26 týdnů. Po dokončení iniciační 26 týdnů trvající léčby zvolila většina pacientů pokračování v dlouhodobém podávání.

Po zahájení terapie přípravkem Soliris byla pozorována redukce aktivity terminálního komplexu komplementu a zvýšený počet krevních destiček vzhledem k výchozí hodnotě. Přípravek Soliris zmenšil známky aktivity TMA zprostředkované komplementem, což bylo prokázáno zvýšením průměrného počtu krevních destiček mezi začátkem a 26. týdnem léčby. Ve studii aHUS C10-004 se průměrný počet krevních destiček ( $\pm$  SD) zvýšil ze  $119 \pm 66 \times 10^9/l$  na začátku na  $200 \pm 84 \times 10^9/l$  za jeden týden; tento účinek se udržel po dobu 26 týdnů (průměrný počet krevních destiček ( $\pm$  SD) ve 26. týdnu:  $252 \pm 70 \times 10^9/l$ ). Funkce ledvin, které byly měřeny pomocí hodnoty eGFR, se během léčby přípravkem Soliris zlepšily. Dvacet z 24 pacientů, kteří vyžadovali dialýzu na začátku studie, bylo v průběhu léčby přípravkem Soliris schopno dialýzu přerušit. Tabulka 8 shrnuje výsledky účinnosti ze studie aHUS C10-004.

**Tabulka 8: Výsledky účinnosti v prospektivní studii aHUS C10-004**

Parametr účinnosti	Studie aHUS C10-004 (N=41) ve 26. týdnu
Změna počtu krevních destiček za 26 týdnů ( $10^9/l$ )	111 (-122; 362)
Hematologická normalizace, n (%)	36 (88)
Medián doby trvání do hematologické normalizace, týdny (rozpětí) <sup>1</sup>	46 (10; 74)
Kompletní odpověď TMA, n (%)	23 (56)
Medián doby trvání do kompletní odpovědi TMA, týdny (rozpětí) <sup>1</sup>	42 (6; 74)
TMA bezpříznakový stav, n (%)	37 (90)
95% CI	77; 97
Denní výskyt intervence TMA, medián (rozpětí)	
Před ekulizumabem	0,63 (0; 1,38)
Při léčbě ekulizumabem	0 (0; 0,58)

<sup>1</sup> V době uzávěrky údajů (4. září 2012) s mediánem doby trvání terapie přípravkem Soliris 50 týdnů (rozpětí: 13 týdnů až 86 týdnů).

Dlouhodobější léčba přípravkem Soliris (medián 52 týdnů s rozpětím od 15 do 126 týdnů) byla u dospělých pacientů s aHUS spojena se zvýšenou četností klinicky významných zlepšení. Když léčba přípravkem Soliris trvala déle než 26 týdnů, tři další pacienti (63 % pacientů celkem) dosáhli kompletní odpovědi TMA a čtyři další pacienti (98 % pacientů celkem) dosáhli hematologické

normalizace. Při posledním hodnocení bylo dosaženo zlepšení eGFR o  $\geq 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oproti výchozí hodnotě u 25 z 41 pacientů (61 %).

#### *Refrakterní generalizovaná myastenia gravis*

K hodnocení účinnosti přípravku Soliris v léčbě pacientů s refrakterní gMG byly použity údaje 139 pacientů ze dvou prospektivních kontrolovaných studií (studií C08-001 a ECU-MG-301) a jedné otevřené prodloužené studie (studie ECU-MG-302).

Studie ECU-MG-301 (REGAIN) byla 26týdenní, dvojitě zaslepená, randomizovaná, placebem kontrolovaná, multicentrická studie fáze 3 přípravku Soliris u pacientů, u kterých selhaly předchozí léčby a přetrvaly příznaky. Sto osmnáct (118) ze 125 (94 %) pacientů dokončilo 26týdenní léčebné období a 117 (94 %) pacientů bylo následně zařazeno do studie ECU-MG-302, otevřené, multicentrické, dlouhodobé, prodloužené studie zkoumající bezpečnost a účinnost, ve které byli všichni pacienti léčeni přípravkem Soliris.

Ve studii ECU-MG-301 byli pacienti s gMG s pozitivním sérologickým testem na protilátky proti AChR, třídou klinické klasifikace MGFA (*Myasthenia Gravis Foundation of America*) II až IV a celkovým skóre MG-ADL  $\geq 6$  randomizováni do skupiny léčené přípravkem Soliris (n=62) nebo placebem (n=63). Všichni pacienti zařazení do této studie byli pacienty s refrakterní gMG a splňovali následující předem stanovená kritéria:

1) Selhala léčba 2 nebo více imunosupresivy (buď v kombinaci, nebo v monoterapii) trvající nejméně jeden rok, tj. pacient měl stále zhoršený stupeň provádění každodenních úkonů, navzdory léčbě imunosupresivy

NEBO

2) Selhala alespoň jedna léčba imunosupresivy a ke kontrole příznaků byla nutná chronická výměna krevní plazmy nebo i.v. Ig, tj. léčba svalové slabosti u pacienta vyžaduje výměnu krevní plazmy nebo i.v. Ig na pravidelné bázi nejméně každé 3 měsíce po dobu předcházejících 12 měsíců.

Pacienti byli před zahájením léčby přípravkem Soliris očkovaní meningokokovou vakcínou nebo jim byla profylakticky podávána vhodná antibiotika do uplynutí 2 týdnů po vakcinaci. Ve studiích ECU-MG-301 a ECU-MG-302 byla dávka u dospělých pacientů s refrakterní gMG 900 mg každých 7 dnů  $\pm 2$  dny po dobu 4 týdnů, následovaná dávkou 1 200 mg v 5. týdnu  $\pm 2$  dny, potom 1 200 mg každých 14 dnů  $\pm 2$  dny po dobu trvání studie. Přípravek Soliris byl podáván formou intravenózní infuze po dobu 35 minut.

V tabulce 9 jsou uvedeny výchozí charakteristiky pacientů s refrakterní gMG zařazených do studie ECU-MG-301.

**Tabulka 9: Demografické údaje a charakteristiky pacientů ve studii ECU-MG-301**

	<b>Soliris (n=62)</b>	<b>Placebo (n=63)</b>
<b>Věk v době diagnózy MG (roky), Průměr (min, max)</b>	38,0 (5,9; 70,8)	38,1 (7,7; 78,0)
<b>Ženy, n (%)</b>	41 (66,1)	41 (65,1)
<b>Doba trvání MG (roky), Průměr (min, max)</b>	9,9 (1,3; 29,7)	9,2 (1,0; 33,8)
<b>Výchozí skóre MG-ADL</b>		
Průměr (SD)	10,5 (3,06)	9,9 (2,58)
Medián	10,0	9,0
<b>Výchozí skóre QMG</b>		
Průměr (SD)	17,3 (5,10)	16,9 (5,56)
Medián	17,0	16,0
<b>≥ 3 předchozí terapie imunosupresivy* od diagnózy, n (%)</b>	31 (50,0)	34 (54,0)
<b>Počet pacientů s předchozími exacerbacemi od diagnózy, n (%)</b>	46 (74,2)	52 (82,5)
<b>Počet pacientů s předchozí MG krizí od diagnózy, n (%)</b>	13 (21,0)	10 (15,9)
<b>Jakákoli předchozí ventilační podpora od diagnózy, n (%)</b>	15 (24,2)	14 (22,2)
<b>Jakákoli předchozí intubace od diagnózy (MGFA třída V), n (%)</b>	11 (17,7)	9 (14,3)

\* Jako imunosupresiva byly použity např. kortikosteroidy, azathioprin, mykofenolát, methotrexát, cyklosporin, takrolimus nebo cyklofosfamid.

SD – směrodatná odchylka (*Standard Deviation*)

Primárním cílovým parametrem ve studii ECU-MG-301 byla změna v celkovém skóre MG-ADL (*Activities of Daily Living Profile*, hodnota hlášená pacientem, validováno pro gMG) ve 26. týdnu oproti výchozí hodnotě. Primární analýza MG-ADL proběhla prostřednictvím nejhorší hodnoty testu ANCOVA, s průměrnými hodnotami, vycházejícími z údajů 125 pacientů ve studii, 56,6 pro Soliris a 68,3 pro placebo (p=0,0698).

Klíčovým sekundárním cílovým parametrem byla změna celkového skóre QMG (*Quantitative MG Scoring System*, hodnota hlášená lékařem, validováno pro gMG) ve 26. týdnu oproti výchozí hodnotě. Primární analýza QMG proběhla prostřednictvím nejhorší hodnoty testu ANCOVA, s průměrnými hodnotami, vycházejícími z údajů 125 pacientů ve studii, 54,7 pro Soliris a 70,7 pro placebo (p=0,0129).

Výsledky účinnosti z předem stanovených analýz s opakovanými měřeními provedenými u primárních a sekundárních cílových parametřů jsou uvedeny v tabulce 10.

**Tabulka 10: ECU-MG-301 Výsledky účinnosti: změna ve 26. týdnu oproti výchozí hodnotě**

Cílové parametry účinnosti: změna celkového skóre ve 26. týdnu oproti výchozí hodnotě	Soliris (n=62) (SEM)	Placebo (n=63) (SEM)	Změna s přípravkem Soliris v porovnání s placebem –rozdíl průměrů stanovených metodou nejmenších čtverců (95% CI)	p-hodnota (za použití analýzy s opakovanými měřeními)
<b>MG-ADL</b>	-4,2 (0,49)	-2,3(0,48)	-1,9 (-3,3; -0,6)	0,0058
<b>QMG</b>	-4,6 (0,60)	-1,6 (0,59)	-3,0 (-4,6; -1,3)	0,0006
<b>MGC</b>	-8,1 (0,96)	-4,8 (0,94)	-3,4 (-6,0; -0,7)	0,0134
<b>MG-QoL-15</b>	-12,6 (1,52)	-5,4 (1,49)	-7,2 (-11,5; -3,0)	0,0010

SEM = střední chyba průměru (*Standard Error of the Mean*) CI = interval spolehlivosti (*Confidence Interval*). MGC = škála pro měření myastenien gravis (*Myasthenia Gravis Composite*), MG-QoL15 = dotazník s 15 položkami vyplněný pacienty ohledně kvality života s MG (*Myasthenia Gravis Quality of Life 15*)

Ve studii ECU-MG-301 byl klinický respondér v celkovém skóre MG-ADL definován jako pacient, u kterého bylo zjištěno zlepšení nejméně o 3 body. Podíl klinických respondérů bez záchranné terapie ke 26. týdnu byl 59,7 % ve skupině léčené přípravkem Soliris v porovnání s 39,7 % ve skupině s placebem (p=0,0229).

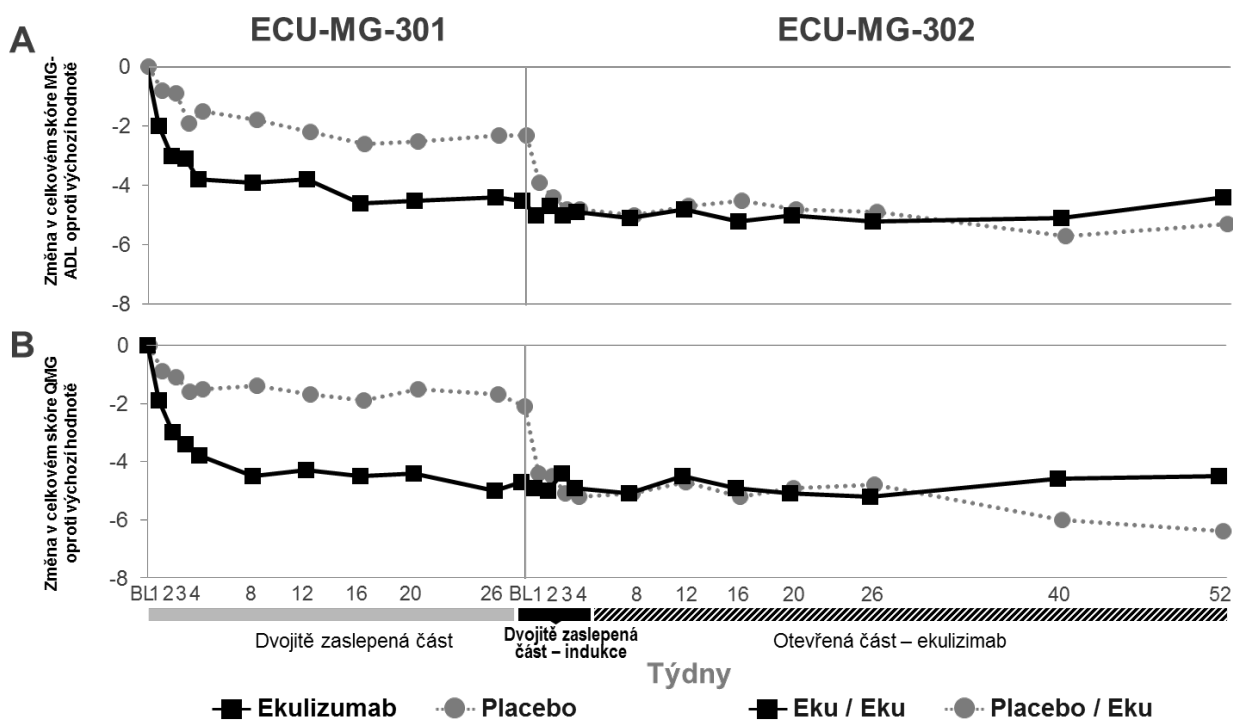
Ve studii ECU-MG-301 byl klinický respondér v celkovém skóre QMG definován jako pacient, u kterého bylo zjištěno zlepšení nejméně o 5 bodů. Podíl klinických respondérů bez záchranné terapie ke 26. týdnu byl 45,2 % ve skupině léčené přípravkem Soliris v porovnání s 19 % ve skupině s placebem (p=0,0018).

V tabulce 11 je uveden přehled pacientů, kteří v průběhu 26 týdnů studie hlásili klinické zhoršení, a přehled pacientů, jejichž stav vyžadoval záchrannou terapii.

**Tabulka 11: Klinické zhoršení a záchranná terapie ve studii ECU-MG-301**

Proměnná	Statistický ukazatel	Placebo (N=63)	Soliris (N=62)
Celkový počet pacientů, kteří hlásili klinické zhoršení	n (%)	15 (23,8)	6 (9,7)
Celkový počet pacientů, jejichž stav vyžadoval záchrannou terapii	n (%)	12 (19,0)	6 (9,7)

Ze 125 pacientů, kteří byli zařazeni ve studii ECU-MG-301, bylo 117 pacientů následně zařazeno do dlouhodobé prodloužené studie (studie ECU-MG-302), ve které byli všichni léčeni přípravkem Soliris. Pacienti, kteří byli ve studii ECU-MG-301 léčeni přípravkem Soliris, pokračovali za účelem průkazu přetrvávajícího účinku přípravku Soliris na všechny ukazatele (MG-ADL, QMG, MGC a MG-QoL-15) po dobu dalších 52 týdnů léčby přípravkem Soliris. Na obrázku 1 je uvedena změna v MG-ADL (A) a QMG (B) po 26 týdnech léčby ve studii ECU-MG-301 a po 52 týdnech léčby ve studii ECU-MG-302 v porovnání s výchozí hodnotou.



**Obrázek 1: Průměrné změny v MG-ADL (1A) a QMG (1B) v průběhu studií ECU-MG-301 a ECU-MG-302**

Dvacet dva (22) (17,6 %) starších pacientů s refrakterní gMG (ve věku > 65 let) bylo léčeno přípravkem Soliris v klinických hodnoceních. Ve vztahu k věku nebyly pozorovány zásadní rozdíly v bezpečnosti a účinnosti.

#### Pediatrická populace

##### *Paroxysmální noční hemoglobinurie*

Celkem 7 pediatrických pacientů s PNH, s mediánem tělesné hmotnosti 57,2 kg (rozpětí 48,6 až 69,8 kg) a ve věku 11 až 17 let (medián věku 15,6 let) dostávalo přípravek Soliris ve studii M07-005.

Léčba eculizumabem v navrženém režimu dávkování byla v pediatrické populaci spojena se snížením intravaskulární hemolýzy, dle naměřených hladin LDH v séru. Tato léčba rovněž vedla k výraznému poklesu nebo eliminaci krevní transfuze a směřovala ke všeobecnému zlepšení celkové funkce. Účinnost léčby eculizumabem u pediatrických pacientů s PNH vypadá shodně s účinností pozorovanou u dospělých pacientů s PNH, kteří byli zařazeni do pivotních studií (C04-001 a C04-002) (tabulky 3 a 12).

**Tabulka 12: Výsledky účinnosti u pediatrických pacientů s PNH ve studii M07-005**

	Střední hodnota (SD)	P – hodnota	
		Wilcoxonův test	Párový t-test
Změna LDH oproti výchozí hodnotě ve 12. týdnu (U/l)	-771 (914)	0,0156	0,0336
AUC u LDH (U/l x den)	-60 634 (72 916)	0,0156	0,0350
Změna volného hemoglobinu v plazmě oproti výchozí hodnotě ve 12. týdnu(mg/dl)	-10,3 (21,13)	0,2188	0,1232
Změna velikosti klonu červených krvinek typu III oproti výchozí hodnotě (procento aberantních buněk)	1,80 (358,1)		
Změna skóre podle škály PedsQL™ 4.0 Generic Core oproti výchozí hodnotě ve 12. týdnu (pacienti)	10,5 (6,66)	0,1250	0,0256
Změna skóre podle škály PedsQL™ 4.0 Generic Core oproti výchozí hodnotě ve 12. týdnu (rodiče)	11,3 (8,5)	0,2500	0,0737
Změna skóre podle škály PedsQL™ 4.0 Multidimensional Fatigue oproti výchozí hodnotě ve 12. týdnu (pacienti)	0,8 (21,39)	0,6250	0,4687
Změna skóre podle škály PedsQL™ 4.0 Multidimensional Fatigue oproti výchozí hodnotě ve 12. týdnu (rodiče)	5,5 (0,71)	0,5000	0,0289

*Atypický hemolyticko-uremický syndrom*

Celkem 15 pediatrickým pacientům (ve věku 2 měsíce až 12 let) byl podáván přípravek Soliris ve studii aHUS C09-001r. Z toho 47 % pacientům byla identifikována mutace v regulačních faktorech komplementu nebo autoprotilátky. Medián času od stanovení diagnózy aHUS do prvního podání přípravku Soliris byl 14 měsíců (rozpětí < 1, 110 měsíců). Medián času od aktuální manifestace trombotické mikroangiopatie do prvního podání přípravku Soliris byl 1 měsíc (rozpětí < 1 až 16 měsíců). Medián doby trvání terapie přípravkem Soliris byl 16 týdnů (rozpětí: 4 až 70 týdnů) u dětí mladších 2 let (n=5) a 31 týdnů (rozpětí: 19 až 63 týdnů) u dětí od 2 do < 12 let (n=10). Shrnutí, výsledky účinnosti se u těchto pediatrických pacientů jeví konzistentní s tím, co bylo pozorováno u pacientů zařazených do aHUS pivotních studií C08-002 a C08-003 (tabulka 6). Během léčby přípravkem Soliris nepotřeboval žádný pediatrický pacient novou dialýzu.

**Tabulka 13: Výsledky účinnosti u pediatrických pacientů zařazených do studie aHUS C09-001r**

Parametr účinnosti	<2 roky (n=5)	2 až < 12 let (n=10)	< 12 let (n=15)
Pacienti s normalizací počtu krevních destiček, n (%)	4 (80)	10 (100)	14 (93)
Kompletní TMA odpověď, n (%)	2 (40)	5 (50)	7 (50)
Denní výskyt intervence TMA, medián (rozpětí)			
Před ekulizumabem	1 (0; 2)	< 1 (0,07; 1,46)	< 1 (0; 2)
Při léčbě ekulizumabem	< 1 (0; <1)	0 (0; <1)	0 (0; <1)
Pacienti se zlepšením eGFR ≥ 15 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> , n (%)	2 (40)	6 (60)	8 (53)



U pediatrických pacientů s kratší dobou trvání právě probíhající těžké klinické manifestace trombotické mikroangiopatie (TMA) před podáním ekulizumabu byla po nasazení léčby ekulizumabem dosažena kontrola stavu a zlepšení funkcí ledvin (viz tabulka 13).

U pediatrických pacientů s delší dobou trvání právě probíhající těžké klinické manifestace TMA před podáním ekulizumabu byla po nasazení léčby ekulizumabem dosažena kontrola stavu. Nicméně funkce ledvin nebyla vzhledem k nevratnému poškození ledvin zlepšena (viz tabulka 14).

**Tabulka 14: Výsledky účinnosti léčby u pediatrických pacientů ve studii C09-001r vzhledem k délce trvání těžké klinické manifestace probíhající trombotické mikroangiopatie (TMA)**

	Délka trvání probíhající těžké klinické manifestace TMA	
	<2 měsíce N=10 (%)	>2 měsíce N=5 (%)
Normalizace počtu krevních destiček	9 (90)	5 (100)
TMA bezpříznakový stav	8 (80)	3 (60)
Kompletní TMA odpověď	7 (70)	0
eGFR zlepšení > 15 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	7 (70)	0*

\*jeden pacient dosáhl zlepšení eGFR po transplantaci ledviny

Celkem 22 pediatrickým a dospívajícím pacientům (ve věku 5 měsíců až 17 let) byl podáván přípravek Soliris ve studii aHUS C10-003.

Ve studii C10-003 bylo nutné, aby pacienti zahrnutí do studie měli počet krevních destiček < dolní limit normálního rozpětí, aby byla prokázána hemolýza, např. zvýšený LDH v séru nad horní limit normálu, a aby hladina kreatininu v séru  $\geq$  97. percentil pro daný věk, bez potřeby chronické dialýzy. Medián věku pacientů byl 6,5 roku (rozpětí: 5 měsíců až 17 let). Pacienti zahrnutí do studie aHUS C10-003 měli hladinu ADAMTS-13 nad 5 %. U padesáti procent pacientů byla identifikována mutace regulačního faktoru komplementu nebo autoprotiilátky. Celkem 10 pacientů dostávalo před ekulizumabem PE/PI. Tabulka 15 shrnuje klíčové počáteční klinické charakteristiky spojené s onemocněním u pacientů zahrnutých do studie aHUS C10-003.

**Tabulka 15: Výchozí charakteristiky pediatrických a dospívajících pacientů zahrnutých ve studii aHUS C10-003**

Parametr	1 měsíc až <12 let (N=18)	Všichni pacienti (N=22)
Doba od diagnózy aHUS do první dávky studovaného léku (měsíce), medián (min, max)	0,51 (0,03; 58)	0,56 (0,03; 191)
Doba od současné klinické manifestace TMA do první dávky studovaného léku (měsíce), medián (min, max)	0,23 (0,03; 4)	0,20 (0,03; 4)
Počáteční počet krevních destiček ( $\times 10^9/l$ ), medián (min, max)	110 (19; 146)	91 (19; 146)
Počáteční hodnota LDH (U/l), medián (min, max)	1510 (282; 7164)	1244 (282; 7164)
Počáteční hodnota eGFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ), medián (min, max)	22 (10; 105)	22 (10; 105)

Pacientům ve studii aHUS C10-003 byl podáván přípravek Soliris minimálně 26 týdnů. Po dokončení iniciační 26 týdnů trvající léčby zvolila většina pacientů pokračování v dlouhodobém podávání. Po zahájení terapie přípravkem Soliris byla u všech pacientů pozorována redukce aktivity terminálního komplexu komplementu. Přípravek Soliris zmenšil známky aktivity TMA zprostředkované komplementem, což bylo prokázáno zvýšením průměrného počtu krevních destiček mezi začátkem

a 26. týdnem léčby. Průměrný počet krevních destiček ( $\pm$  SD) se zvýšil z  $88 \pm 42 \times 10^9/l$  na začátku na  $281 \pm 123 \times 10^9/l$  za jeden týden; tento účinek se udržel po dobu 26 týdnů (průměrný počet krevních destiček ( $\pm$  SD) ve 26. týdnu:  $293 \pm 106 \times 10^9/l$ ). Funkce ledvin, které byly měřeny pomocí hodnoty eGFR, se během léčby přípravkem Soliris zlepšily. Devět z 11 pacientů, kteří vyžadovali dialýzu na počátku studie, již dialýzu nepotřebovali po 15. dni léčby ekulizumabem ve studii. Odpověď byla podobná napříč věkovým spektrem od 5 měsíců do 17 let věku. Ve studii aHUS C10-003 byla odpověď na přípravek Soliris podobná u pacientů s identifikovanými mutacemi v genech kódujících proteiny regulačních faktorů komplementu nebo autoprotilátkami proti faktoru H a u pacientů bez těchto mutací nebo autoprotilátek.

Tabulka 16 shrnuje výsledky účinnosti ze studie aHUS C10-003.

**Tabulka 16: Výsledky účinnosti v prospektivní studii aHUS C10-003**

<b>Parametr účinnosti</b>	<b>1 měsíc až &lt;12 let (N=18) ve 26. týdnu</b>	<b>Všichni pacienti (N=22) ve 26. týdnu</b>
Kompletní hematologická normalizace, n (%)	14 (78)	18 (82)
Medián doby trvání kompletní hematologické normalizace, týdny (rozpětí) <sup>1</sup>	35 (13; 78)	35 (13; 78)
Kompletní odpověď TMA, n (%)	11 (61)	14 (64)
Medián doby trvání kompletní odpovědi TMA, týdny (rozpětí) <sup>1</sup>	40 (13; 78)	37 (13; 78)
TMA bezpříznakový stav, n (%)	17 (94)	21 (96)
95% CI	nehodnoceno	77; 99
Denní výskyt intervence TMA, medián (rozpětí)	nehodnoceno	0.4 (0; 1,7)
Před ekulizumabem, medián	nehodnoceno	0 (0; 1,01)
Při léčbě ekulizumabem, medián		
Zlepšení eGFR $\geq 15$ ml/min/1,73•m <sup>2</sup> , n (%)	16 (89)	19 (86)
Změna eGFR ( $\geq 15$ ml/min/1,73•m <sup>2</sup> ) za 26 týdnů, medián (rozpětí)	64 (0; 146)	58 (0; 146)
Zlepšení CKD o $\geq 1$ stupeň, n (%)	14/16 (88)	17/20 (85)
Stav bez potřeby PE/PI, n (%)	16 (89)	20 (91)
Stav bez potřeby nové dialýzy, n (%)	18 (100)	22 (100)
95% CI	nehodnoceno	85; 100

<sup>1</sup> V době uzávěrky údajů (12. října 2012), s mediánem doby trvání terapie přípravkem Soliris 44 týdnů (rozpětí: 1 dávka až 88 týdnů).

Dlouhodobější léčba přípravkem Soliris (medián 55 týdnů s rozpětím od 1 dne do 107 týdnů) byla u pediatrických a dospívajících pacientů s aHUS spojena se zvýšenou četností klinicky významných zlepšení. Když léčba přípravkem Soliris trvala déle než 26 týdnů, jeden další pacient (68 % pacientů celkem) dosáhl kompletní odpovědi TMA a dva další pacienti (91 % pacientů celkem) dosáhli hematologické normalizace. Při posledním hodnocení bylo dosaženo zlepšení eGFR  $\geq 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oproti výchozí hodnotě u 19 z 22 pacientů (86 %). Během léčby přípravkem Soliris nepotřeboval žádný pacient novou dialýzu.

#### *Generalizovaná refrakterní myastenien gravis*

Přípravek Soliris nebyl u pediatrických pacientů s refrakterní gMG zkoumán.

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Soliris u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v léčbě refrakterní gMG (informace u dětí viz bod 4.2).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Farmakokinetika a metabolismus léku

#### Biotransformace

Lidské protilátky jsou odstraňovány trávením uvnitř buněk retikuloendotelového systému. Ekulizumab obsahuje pouze přirozeně se vyskytující aminokyseliny a nejsou známy žádné jeho aktivní metabolity. Lidské protilátky jsou převážně katabolizovány lysozomálními enzymy na malé peptidy a aminokyseliny.

#### Eliminace

Nebyly provedeny žádné specifické studie hodnotící jaterní, renální, plicní, nebo gastrointestinální cestu exkrece/eliminace přípravku Soliris. Zdravými ledvinami nejsou protilátky vylučovány a vzhledem ke své velikosti nepodléhají filtraci.

#### Farmakokinetické vlastnosti

U 40 pacientů s PNH byly farmakokinetické parametry po podání více dávek přípravku studovány za použití jednodílného modelu. Průměrná hodnota clearance byla  $0,31 \pm 0,12$  ml/h/kg, průměrný distribuční objem byl  $110,3 \pm 17,9$  ml/kg a průměrný biologický poločas eliminace byl  $11,3 \pm 3,4$  dní. Na základě těchto údajů se odhaduje, že rovnovážného stavu je dosaženo přibližně po 49–56 dnech.

U pacientů s PNH farmakodynamická aktivita přímo koreluje s koncentracemi ekulizumabu v séru a udržování nejnižších hladin v rovnovážném stavu nad hodnotou  $\geq 35$  mikrogramů/ml má za následek v podstatě úplné zablokování hemolytické aktivity u většiny pacientů s PNH.

Ve studiích C08-002A/B a C08-003A/B byla provedena druhá PK analýza populace za použití standardního jednodílného modelu na základě PK údajů z opakovaného dávkování u 37 pacientů s aHUS, kteří dostávali doporučené dávky přípravku Soliris. V tomto modelu byla clearance přípravku Soliris u typického pacienta s aHUS, který váží 70 kg, 0,0139 l/h a distribuční objem byl 5,6 l. Eliminační poločas byl 297 h (přibližně 12,4 dnů).

Model druhé PK analýzy populace byl použit na PK údaje z opakovaného dávkování 22 pediatrických pacientů s aHUS, kterým byl podáván přípravek Soliris v doporučeném režimu ve studii aHUS C10-003. Clearance a distribuční objem přípravku Soliris jsou závislé na hmotnosti, což tvoří základ pro režimy dávkování u pediatrických pacientů založené na hmotnostních kategoriích (viz bod 4.2). Hodnoty clearance přípravku Soliris u pediatrických pacientů s aHUS byly 10,4; 5,3 a 2,2 ml/h při tělesné hmotnosti 70, 30, resp. 10 kg; odpovídající distribuční objem byl 5,23; 2,76, resp. 1,21 l. Odpovídající eliminační poločas zůstal převážně nezměněný, v rozpětí 349 až 378 h (přibližně 14,5 až 15,8 dnů).

Hodnoty clearance a poločasu ekulizumabu byly také hodnoceny během intervencí výměny plazmy. Výměna plazmy vedla k přibližně 50% poklesu koncentrací ekulizumabu po 1hodinovém zákroku a eliminační poločas ekulizumabu byl snížen na 1,3 hodiny. Doplnkové dávkování je doporučeno, pokud je přípravek Soliris podáván pacientům s aHUS, kteří dostali infuzi plazmy nebo výměnu plazmy (viz bod 4.2).

Všichni pacienti s aHUS léčení přípravkem Soliris podávaným dle doporučení vykazovali rychlou a trvalou redukci v aktivitě terminálního komplexu komplementu. U pacientů s aHUS farmakodynamická aktivita přímo koreluje s koncentracemi sérového ekulizumabu a zachování nejnižších hladin přibližně 50–100 mikrogramů/ml po celou dobu má za následek v podstatě úplnou blokádu aktivity terminálního komplexu komplementu u všech pacientů s aHUS.

Farmakokinetické parametry pozorované v populaci s refrakterní gMG odpovídají výsledkům pozorovaným v populacích s PNH a aHUS.

Farmakodynamická aktivita stanovená pomocí koncentrace volného C5 <0,5 µg/ml koreluje s téměř úplnou bloádou aktivity terminálního komplexu komplementu u pacientů s PNH, aHUS a refrakterní gMG.

#### Specifické skupiny pacientů

##### PNH a refrakterní gMG

Nebyly provedeny jednoúčelové studie hodnotící farmakokinetiku přípravku Soliris u specifických skupin pacientů s PNH nebo refrakterní gMG charakterizovaných podle pohlaví, rasy, věku (geriatričtí pacienti) nebo podle přítomnosti renálního nebo jaterního poškození.

##### Pediatriká populace

Farmakokinetika ekulizumabu byla hodnocena ve studii M07-005 včetně 7 pediatrikých pacientů s PNH (ve věku od 11 do 18 let).

Hmotnost byla významnou kovariantou, která u dospívajících pacientů vedla k nižší clearanci ekulizumabu 0,0105 l/hod. Dávkování u pediatrikých pacientů s tělesnou hmotností < 40 kg vychází z dávkování u pediatrikých pacientů s aHUS.

##### aHUS

Farmakokinetika přípravku Soliris byla studována u pacientů s aHUS s různým rozsahem poruchy funkce ledvin a různého věku. Ve farmakokinetických parametrech zaznamenaných v těchto subpopulacích pacientů s aHUS nebyly pozorovány žádné rozdíly.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Specifita působení ekulizumabu na C5 v lidském séru byla hodnocena v rámci dvou *in vitro* studií.

Zkřížená tkáňová reaktivita ekulizumabu byla hodnocena na základě posouzení jeho vazby na panel 38 lidských tkání. Expres C5 na panelu lidských tkání, posuzovaná v této studii, je shodná s publikovanými zprávami o expresi C5, neboť C5 byl nalezen v hladké svalovině, příčně pruhované svalovině a v epitelu proximálního tubulu. Nebyla pozorována žádná neočekávaná zkřížená reaktivita.

Reprodukční studie u zvířat nebyly v případě ekulizumabu provedeny vzhledem k nedostatku jeho farmakologické aktivity u jiných živočišných druhů než u člověka.

Ve 26týdenní studii toxicity, která byla provedena u myší s náhradní protilátkou proti myšímu C5, neměla léčba vliv na žádný ze zkoumaných parametrů toxicity. Hemolytická aktivita během studie byla účinně blokována u myších samic i samců.

V reprodukčních toxikologických studiích u myší s náhradní protilátkou inhibující terminální komplement, která byla použita za účelem posouzení reprodukční bezpečnosti blokády C5, nebyly zaznamenány žádné účinky či nežádoucí účinky jednoznačně související s léčbou. Tyto studie zahrnovaly vyhodnocení fertility a časného embryonálního vývoje, vývojové toxicity a prenatálního a postnatálního vývoje.

Pokud během organogeneze došlo k expozici matky protilátkám, mezi 230 mláďaty narozenými matkám vystaveným působení vyšších hladin protilátek (přibližně čtyřnásobku doporučené maximální dávky přípravku Soliris u lidí, určené na základě přepočtu rozdílů hmotnosti) byly pozorovány dva případy dysplazie retiny a jeden případ umbilikální hernie; expozice však nezvýšila fetální ztráty nebo úmrtnost novorozeneých mláďat.

Nebyly provedeny žádné studie na zvířatech, které by hodnotily genotoxický a karcinogenní potenciál ekulizumabu.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

Dihydrogenfosforečnan sodný  
Hydrogenfosforečnan sodný  
Chlorid sodný  
Polysorbát 80  
Voda na injekci

### 6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

### 6.3 Doba použitelnosti

30 měsíců.

Po zředění musí být léčivý přípravek ihned použit. Chemická a fyzikální stabilita však byla prokázána po dobu 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C.

### 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Injekční lahvičky přípravku Soliris v původním obalu mohou být vyjmuty z chladničky **pouze na jediné období v délce až 3 dny**. Na konci tohoto období je možné přípravek do chladničky vrátit.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

### 6.5 Druh obalu a obsah balení

30 ml koncentrátu v injekční lahvičce (sklo třídy I) s uzávěrem (silikonizovaná butylová pryž), těsněním (hliník) a odskakovacím víčkem (polypropylen).

Velikost balení je jedna injekční lahvička.

### 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Před aplikací by zředěný roztok přípravku Soliris měl být vizuálně posouzen s ohledem na přítomnost částic a zbarvení.

*Pokyny:*

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

Pomocí sterilní stříkačky natáhněte celkové množství přípravku Soliris z lahvičky (lahviček).

Doporučenou dávku přidejte do infuzního vaku.

Nařeďte roztok přípravku Soliris na konečnou koncentraci 5 mg/ml tak, že dávku přípravku přidáte do infuzního vaku s použitím injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%), injekčního roztoku chloridu sodného 4,5 mg/ml (0,45%) nebo 5% glukózy ve vodě jako rozpouštědla.

Konečný objem zředěného roztoku o koncentraci 5 mg/ml je 60 ml pro přípravu 300mg dávek, 120 ml pro přípravu 600mg dávek, 180 ml pro přípravu 900mg dávek a 240 ml pro přípravu 1 200mg dávek. Roztok by měl být čirý a bezbarvý.

Infuzní vak obsahující zředěný roztok jemně protřepejte, čímž zajistíte smíchání léčivého přípravku s rozpouštědlem.

Zředěný roztok je třeba před aplikací nechat volně na vzduchu ohřát na pokojovou teplotu.

Nepoužitý zbytek přípravku v lahvičce ihned zlikvidujte, jelikož přípravek neobsahuje žádné konzervační látky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Alexion Europe SAS  
1-15, avenue Edouard Belin  
92500 Rueil-Malmaison  
FRANCIE

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/07/393/001

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 20. června 2007

Datum posledního prodloužení registrace: 18. června 2012

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Datum:

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE  
ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA  
PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ  
A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

## **A. VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

### Název a adresa výrobců biologické léčivé látky

Lonza Biologics, plc.  
228 Bath Road  
Slough  
Berkshire SL1 4DX  
Velká Británie

Alexion Rhode Island Manufacturing Facility (ARIMF)  
100 Technology Way  
Smithfield, Rhode Island 02917  
USA

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

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

### Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

Almac Pharma Services  
22 Seagoe Industrial Estate  
Craigavon BT63 5QD  
Velká Británie

Patheon Italia S.p.A  
Viale G. B. Stucchi, 110  
20900 Monza (MB)  
Itálie

Alexion Pharma International  
Operations Unlimited Company  
College Business and Technology Park  
Blanchardstown  
Dublin 15  
Irsko

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).



## C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

### Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

## D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

### Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

### Další opatření k minimalizaci rizik

Držitel rozhodnutí o registraci musí se všemi příslušnými národními orgány sjednat podmínky kontrolovaného systému distribuce léku a odborné materiály včetně bezpečnostní karty pacienta a na celonárodní úrovni zavést programy, které zajistí, že:

1. Všichni zdravotničtí pracovníci, kteří mohou předepisovat ekulizumab, obdrží příslušné odborné materiály.
2. Všichni pacienti léčení ekulizumabem obdrží bezpečnostní kartu pacienta.
3. Distribuce léku bude možná až po písemném potvrzení, že pacient dostal nebo dostane meningokokovou vakcínu a/nebo profylaxi antibiotiky.
4. Upomínky očkování budou zasilány předepisujícím lékařům.

Odborné materiály musí být schváleny příslušným národním orgánem a musí obsahovat následující:

- souhrn údajů o přípravku
- pokyny k preskripci pro lékaře
- informační brožura pro pacienty/pečovatele
- bezpečnostní karta pacienta

Pokyny k preskripci pro lékaře musí obsahovat specifika indikace a následující důležitá sdělení:

- léčba ekulizumabem zvyšuje riziko závažné infekce a sepse, především *Neisseria meningitidis*;
- u všech pacientů musí být sledováno, zda se u nich neobjevily známky meningitidy;
- potřeba očkovat pacienty proti *Neisseria meningitidis* dva týdny před podáním ekulizumabu a/nebo poskytnout pacientům profylaxi antibiotiky;
- požadavek na očkování dětí proti pneumokoku a *Haemophilus influenzae* před zahájením léčby ekulizumabem;
- u pacientů léčených ekulizumabem existuje významné riziko aspergilové infekce. Zdravotničtí pracovníci musejí být poučeni o sledování rizikových faktorů a známek a příznaků aspergilové infekce. Ke zmírnění rizika by mělo být zahrnuto praktické poradenství;

- riziko reakce na infuzi, včetně anafylaxe, a doporučení sledovat pacienta po podání infuze;
- riziko rozvoje protilátek proti ekulizumabu;
- riziko závažné hemolýzy po ukončení léčby ekulizumabem a oddálení podání, její kritéria, potřeba sledovat pacienta po ukončení léčby a návrh léčebných postupů (pouze u PNH);
- riziko závažných trombotických mikroangiopatických komplikací po ukončení léčby ekulizumabem a oddálení podání, jejich známky, příznaky, sledování a návrh léčebných postupů (pouze u aHUS);
- riziko výrazné exacerbace nebo relapsu onemocnění po přerušení podávání ekulizumabu (pouze u refrakterní gMG);
- potřeba vysvětlit pacientům/pečovatelům následující body a ujistit se, že jim porozuměli:
  - riziko léčby ekulizumabem
  - známky a příznaky sepse/závažné infekce a jak v takovém případě postupovat
  - pokyny pro pacienty/pečovatele a jejich obsah
  - nutnost nosit bezpečnostní kartu pacienta a informovat jakéhokoli zdravotnického pracovníka o léčbě ekulizumabem
  - požadavek na očkování/profylaxi antibiotiky
  - zařazení do registrů
- podrobnosti o registrech PNH a aHUS a jak do nich zadávat pacienty.

Pokyny pro pacienty/pečovatele musí obsahovat specifika indikace a následující důležitá sdělení:

- léčba ekulizumabem zvyšuje riziko závažné infekce, především *Neisseria meningitidis*;
- známky a příznaky závažné infekce a nutnost neprodleně vyhledat lékařskou péči;
- bezpečnostní karta pacienta a nutnost nosit ji s sebou a informovat jakéhokoli ošetřujícího zdravotnického pracovníka o léčbě ekulizumabem;
- důležitost očkování meningokokovou vakcínou před zahájením léčby ekulizumabem a/nebo profylaktické léčby antibiotiky;
- u dětí nutnost očkování proti pneumokoku a *Haemophilus influenzae* před zahájením léčby ekulizumabem;
- riziko reakce na infuzi s ekulizumabem, včetně anafylaxe, a potřeba klinického sledování pacienta po podání infuze;
- riziko závažných trombotických mikroangiopatických komplikací (u aHUS) po ukončení/oddálení podávání ekulizumabu, jejich známky a příznaky a doporučení poradit se s předepisujícím lékařem před ukončením/oddálením podávání ekulizumabu;
- riziko závažné hemolýzy (u PNH) po ukončení/oddálení podávání ekulizumabu, její známky a příznaky a doporučení poradit se s předepisujícím lékařem před ukončením/oddálením podávání ekulizumabu;
- riziko výrazné exacerbace nebo relapsu onemocnění (u refrakterní gMG) po ukončení/odložení podávání ekulizumabu a doporučení konzultace s předepisujícím lékařem před ukončením/odložením podávání ekulizumabu;
- zařazení do registrů PNH a aHUS.

Bezpečnostní karta pacienta musí obsahovat:

- známky a příznaky infekce a sepse;
- upozornění na nutnost neprodleně vyhledat lékařskou péči, pokud se uvedené známky a příznaky objeví;
- sdělení, že je pacient léčen ekulizumabem;
- kontaktní údaje, kde může zdravotnický pracovník získat podrobnější informace.

*Držitel rozhodnutí o registraci zašle každý rok předepisujícím lékařům nebo lékárníkům, kteří předepsali/vydali ekulizumab, upomínku, aby předepisující lékař/lékárník zkontroloval, zda je třeba provést očkování (přeočkování) pacientů léčených ekulizumabem proti *Neisseria meningitidis*.*

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### Označení na krabičce

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Soliris 300 mg koncentrát pro infuzní roztok  
Eculizumabum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna 30ml injekční lahvička obsahuje eculizumabum 300 mg (10 mg/ml).

Ekulizumab je humanizovaná monoklonální IgG<sub>2/4k</sub> protilátka, kterou na principu technologie rekombinantní DNA produkuje buněčná linie NS0.

Po zředění je konečná koncentrace infuzního roztoku 5 mg/ml.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Chlorid sodný, hydrogenfosforečnan disodný, dihydrogenfosforečnan sodný: polysorbát 80, voda na injekci.

Další informace naleznete v příbalové informaci.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok  
1 injekční lahvička 30 ml (10 mg/ml)

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání.  
Před použitím nutno naředit.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

## **8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

Po zředění musí být léčivý přípravek použit v průběhu 24 hodin.

## **9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

## **10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Držitel rozhodnutí o registraci:

Alexion Europe SAS

1-15, avenue Edouard Belin

92500 Rueil-Malmaison

Francie

## **12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/07/393/001

## **13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

## **14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

## **15. NÁVOD K POUŽITÍ**

## **16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato

## **17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU****Skleněná injekční lahvička na jedno použití třídy I****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Soliris 300 mg koncentrát pro infuzní roztok  
Eculizumabum  
Intravenózní podání

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

Před použitím naředit.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**3. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

30 ml (10 mg/ml)

**6. JINÉ**



## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **Příbalová informace: informace pro uživatele**

### **Soliris 300 mg koncentrát pro infuzní roztok** Eculizumabum

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je přípravek Soliris a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Soliris používat
3. Jak se přípravek Soliris používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Soliris uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je přípravek Soliris a k čemu se používá**

##### **Co je přípravek Soliris**

Přípravek Soliris obsahuje léčivou látku ekulizumab, který patří do skupiny léčiv nazývaných monoklonální protilátky. Ekulizumab se v těle váže na specifický protein, který způsobuje zánět, blokuje ho a tímto předchází napadání tělesných systémů a ničení zranitelných krevních buněk.

##### **K čemu se přípravek Soliris používá**

###### **Paroxysmální noční hemoglobinurie**

Přípravek Soliris se používá k léčbě dospělých a dětských pacientů trpících určitým typem onemocnění postihujícím krevní systém s názvem paroxysmální noční hemoglobinurie (PNH). Červené krvinky pacientů s PNH mohou být ničeny, což může vést k nízkému počtu krvinek (anémii), únavě, potížím s každodenními úkony, bolesti, tmavé moči, dechové nedostatečnosti a tvorbě krevních sraženin. Ekulizumab může v těle zablokovat zánětlivou reakci, na základě které jsou napadány a ničeny vlastní zranitelné PNH krvinky.

###### **Atypický hemolyticko-uremický syndrom**

Přípravek Soliris se také používá k léčbě dospělých a dětských pacientů trpících určitým typem onemocnění postihujícím krevní systém a ledviny, který se nazývá atypický hemolyticko-uremický syndrom (aHUS). Ledviny a krvinky, včetně krevních destiček, se mohou u pacientů s aHUS zanítit, což může vést k nízkému počtu krvinek (trombocytopenii a anémii), snížení nebo ztrátě funkce ledvin, tvorbě krevních sraženin, únavě a potížím s každodenními úkony. Ekulizumab může v těle zablokovat zánětlivou odpověď, na základě které jsou napadány a ničeny vlastní zranitelné krvinky a buňky ledvin.

###### **Refrakterní generalizovaná myastenia gravis**

Přípravek Soliris se také používá k léčbě dospělých pacientů s určitým typem onemocnění postihujícím svaly, které se nazývá generalizovaná myastenia gravis (gMG). Svaly pacientů s gMG mohou být napadány a poškozovány imunitním systémem, což může vést k výrazné svalové slabosti, zhoršené pohyblivosti, dušnosti, extrémní únavě, riziku vdechnutí tuhého útvaru (např. sousta) nebo kapaliny a značnému zhoršení schopnosti provádět každodenní úkony. Přípravek Soliris dokáže

blokovat zánětlivou odpověď organismu a jeho schopnost napadat a ničit vlastní svaly, čímž zlepšuje schopnost svalového stahu a redukuje příznaky onemocnění a jejich dopad na provádění každodenních úkonů. Přípravek Soliris je určen výhradě pacientům, u kterých přetrvávají příznaky navzdory léčbě jinými možnými terapiemi MG.

## 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Soliris používat

### Nepoužívejte přípravek Soliris

- jestliže jste alergický(á) na ekulizumab, bílkoviny získané z myších produktů nebo na jiné monoklonální protilátky, nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže jste nebyl/a očkován/a proti meningokokové infekci, pokud neužíváte antibiotika ke snížení rizika infekce po dobu dvou týdnů od vašeho očkování.
- jestliže máte meningokokovou infekci.

### Upozornění a opatření

#### Varování týkající se meningitidy

Léčba přípravkem Soliris může snížit vaši přirozenou odolnost vůči infekcím, zejména vůči určitým mikroorganismům, které způsobují meningitidu (zánět mozkových blan).

Než začnete užívat přípravek Soliris, poraďte se se svým lékařem a ujistěte se, že jste byl(a) minimálně dva týdny před zahájením léčby očkován(a) proti *Neisseria meningitidis*, mikroorganismu způsobujícímu meningitidu, nebo že užíváte antibiotika ke snížení rizika infekce po dobu dvou týdnů od vašeho očkování. Ujistěte se, že vaše poslední očkování proti meningitidě je stále platné. Měl(a) byste si rovněž uvědomit, že očkování nemusí zabránit vzniku tohoto typu infekce. V souladu s národními doporučeními může váš lékař rozhodnout, že jsou u vás zapotřebí další opatření k zabránění vzniku infekce.

#### Příznaky meningitidy

Jelikož u pacientů léčených přípravkem Soliris je důležité rychle identifikovat a zahájit léčbu určitých typů infekcí, dostanete kartu, kterou budete nosit s sebou, na níž budou uvedeny specifické počáteční příznaky. Tato karta se nazývá „Bezpečnostní karta pacienta“.

Jestliže se u vás vyskytne jakýkoli z následujících příznaků, měl(a) byste neprodleně informovat svého lékaře:

- bolest hlavy s pocitem na zvracení nebo zvracením;
- bolest hlavy se ztuhnutím šíje nebo zad;
- horečka;
- kožní vyrážka;
- zmatenost;
- silná bolest svalů v kombinaci s příznaky chřipkovitého onemocnění;
- citlivost na světlo.

#### Léčba meningitidy během cestování

Pokud cestujete do odlehle oblasti, kde nebudete mít možnost kontaktovat lékaře nebo kde dočasně nebudete mít možnost přístupu k lékařské péči, váš lékař vám jako preventivní opatření může předepsat antibiotikum proti *Neisseria meningitidis*, které si vezmete s sebou. Jestliže se u vás vyskytne jakýkoli z výše uvedených příznaků, měl(a) byste užít antibiotika dle předpisu. Měl(a) byste mít na paměti, že je třeba co nejdříve navštívit lékaře, dokonce i tehdy, budete-li se po užití antibiotik cítit lépe.

#### **Infekce**

Než začnete užívat přípravek Soliris, informujte svého lékaře, pokud trpíte jakoukoli infekcí.

### **Alergické reakce**

Přípravek Soliris obsahuje bílkovinu a bílkoviny mohou u některých osob způsobovat alergické reakce.

### **Děti a dospívající**

Pacienti ve věku do 18 let musí být očkováni proti *Haemophilus influenzae* a pneumokokovým infekcím.

### **Starší osoby**

Neexistují žádná zvláštní opatření nezbytná při léčbě pacientů ve věku nad 65 let.

### **Další léčivé přípravky a přípravek Soliris**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které používáte, které jste v nedávné době používal(a) nebo které možná budete používat.

### **Těhotenství, kojení a plodnost**

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek používat.

#### *Ženy ve fertilním věku*

U žen, které mohou otěhotnět, se musí zvážit použití účinné antikoncepce během léčby a ještě 5 měsíců po ukončení terapie.

#### *Těhotenství/kojení*

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek používat.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Přípravek Soliris nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

### **Přípravek Soliris obsahuje sodík**

Tento léčivý přípravek obsahuje 115 mg sodíku v jedné injekční lahvičce. Tuto skutečnost byste měl(a) vzít v úvahu, pokud máte předepsanou dietu s nízkým obsahem sodíku.

## **3. Jak se přípravek Soliris používá**

Nejméně 2 týdny před zahájením léčby přípravkem Soliris vám váš lékař podá vakcínu proti meningitidě, jestliže vám ještě nebyla podána, nebo jestliže je vaše předchozí očkování již neplatné. Pokud je vaše dítě mladší než věk vhodný pro očkování nebo pokud nejste očkováni(á) alespoň 2 týdny před započatím léčby přípravkem Soliris, předepíše vám váš lékař antibiotika ke snížení rizika infekce, dokud neuplynou 2 týdny od očkování.

Lékař podá vašemu dítěti mladšímu 18 let vakcínu proti bakterii *Haemophilus influenzae* a pneumokokovým infekcím podle národních doporučení k očkování pro každou věkovou skupinu.

### **Pokyny pro správné použití**

Léčba vám bude poskytována vaším lékařem nebo jiným zdravotnickým pracovníkem formou infuze přípravku Soliris, který je z injekční lahvičky naředěn do infuzního vaku, z něhož prostřednictvím hadičky kape přímo do jedné z vašich žil. Doporučuje se, aby začátek léčby, nazývaný úvodní fáze, trval 4 týdny, po nichž následuje udržovací fáze:

Jestliže užíváte tento lék k léčbě PNH (paroxysmální noční hemoglobinurie)

Pro dospělé:

- **Úvodní fáze:**  
Během prvních čtyř týdnů vám váš lékař podá jednou týdně intravenózní infuzi naředěného přípravku Soliris. Každá infuze bude obsahovat dávku 600 mg (2 injekční lahvičky s obsahem 30 ml) a bude trvat 25–45 minut.
- **Udržovací fáze:**
  - V pátém týdnu vám váš lékař podá intravenózní infuzi naředěného přípravku Soliris v dávce 900 mg (3 injekční lahvičky s obsahem 30 ml) během 25–45 minut
  - Po uplynutí pátého týdne vám váš lékař bude jednou za dva týdny podávat 900 mg naředěného přípravku Soliris jako dlouhodobou léčbu.

Jestliže užíváte tento lék k léčbě aHUS (atypického hemolyticko-uremického syndromu) nebo refrakterní gMG (refrakterní generalizované myastenické onemocnění)

Pro dospělé:

- **Úvodní fáze:**  
Během prvních čtyř týdnů vám váš lékař podá jednou týdně intravenózní infuzi naředěného přípravku Soliris. Každá infuze bude obsahovat dávku 900 mg (3 injekční lahvičky s obsahem 30 ml) a bude trvat 25–45 minut.
- **Udržovací fáze:**
  - V pátém týdnu vám váš lékař podá intravenózní infuzi naředěného přípravku Soliris v dávce 1 200 mg (4 injekční lahvičky s obsahem 30 ml) během 25–45 minut.
  - Po uplynutí pátého týdne vám váš lékař bude jednou za dva týdny podávat 1 200 mg naředěného přípravku Soliris jako dlouhodobou léčbu.

Děti a dospívající s PNH nebo aHUS, kteří váží 40 kg a více, se léčí dávkami pro dospělé.

U dětí a dospívajících s PNH nebo aHUS, kteří váží méně než 40 kg, je nutné snížit dávkování v závislosti na jejich hmotnosti. Váš lékař vypočítá správnou dávku.

Pro děti a dospívající s PNH a aHUS ve věku do 18 let:

<b>Tělesná hmotnost pacienta</b>	<b>Úvodní fáze</b>	<b>Udržovací fáze</b>
30 až <40 kg	600 mg týdně x 2	třetí týden 900 mg; poté 900 mg každé 2 týdny
20 až <30 kg	600 mg týdně x 2	třetí týden 600 mg; poté 600 mg každé 2 týdny
10 až <20 kg	600 mg týdně x 1	druhý týden 300 mg; poté 300 mg každé 2 týdny
5 až <10 kg	300 mg týdně x 1	druhý týden 300 mg; poté 300 mg každé 3 týdny

Pacienti, kteří podstupují výměnu plazmy, mohou dostat dodatečnou dávku přípravku Soliris.

Po podání každé infuze budete sledován(a) po dobu přibližně jedné hodiny. Měl(a) byste pečlivě dodržovat pokyny svého lékaře.

**Jestliže vám bylo podáno více přípravku Soliris, než jste měl(a) dostat**

Jestliže máte podezření, že vám byla náhodně podána vyšší dávka přípravku Soliris, než máte předepsáno, poraďte se, prosím, se svým lékařem.

**Jestliže jste se zapomněl(a) dostavit do zdravotnického zařízení k aplikaci přípravku Soliris**

Jestliže jste se zapomněl(a) dostavit do zdravotnického zařízení, kontaktujte, prosím, neprodleně svého lékaře a přečtěte si další bod „Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Soliris”.

### **Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Soliris k léčbě PNH**

Přerušeni nebo ukončení léčby přípravkem Soliris může způsobit, že dojde k návratu příznaků PNH, přičemž tyto příznaky mohou být mnohem výraznější. Váš lékař s vámi probere možné nežádoucí účinky a vysvětlí vám rizika. Váš lékař bude chtít pečlivě sledovat váš zdravotní stav po dobu minimálně 8 týdnů.

Z přerušeni užívání přípravku Soliris vyplývá riziko zvýšené destrukce červených krvinek, které může způsobit:

- významné snížení počtu červených krvinek (anémie),
- zmatenost nebo změnu pozornosti,
- bolest na hrudníku nebo angínu,
- zvýšení hladiny kreatininu v krvi (problémy s ledvinami) nebo
- trombózu (zvýšenou srážlivost krve).

Jestliže se u vás vyskytne kterýkoli z uvedených příznaků, kontaktujte svého lékaře.

### **Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Soliris k léčbě aHUS**

Přerušeni nebo ukončení léčby přípravkem Soliris může způsobit návrat příznaků aHUS po zastavení léčby přípravkem Soliris. Váš lékař s vámi probere možné nežádoucí účinky a vysvětlí vám rizika. Váš lékař bude chtít pečlivě sledovat váš zdravotní stav.

Rizika při ukončení léčby přípravkem Soliris zahrnují zvýšení zánětu krevních destiček, což může způsobit:

- významný pokles počtu krevních destiček (trombocytopenie),
- významně větší rozklad červených krvinek,
- snížené močení (problémy s ledvinami),
- zvýšení hladiny kreatininu v séru (problémy s ledvinami),
- zmatenost nebo změnu pozornosti,
- bolest na hrudi nebo angínu,
- dušnost nebo
- trombózu (srážení krve).

Jestliže se u vás vyskytne kterýkoli z uvedených příznaků, kontaktujte svého lékaře.

### **Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Soliris k léčbě refrakterní gMG**

Přerušeni nebo ukončení léčby přípravkem Soliris může způsobit návrat příznaků gMG. Před ukončením léčby přípravkem Soliris prosím informujte svého lékaře. Váš lékař s Vámi probere možné nežádoucí účinky a vysvětlí Vám rizika. Váš lékař bude chtít pečlivě sledovat váš zdravotní stav.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

## **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Lékař s vámi před zahájením léčby prodiskutuje možné nežádoucí účinky a vysvětlí vám rizika a přínosy přípravku Soliris.

Nejzávažnějším nežádoucím účinkem byla meningokoková sepse.

Pokud se u Vás objeví kterýkoli z příznaků zánětu mozkomíšních blan (meningitida) (viz bod 2 Varování týkající se meningitidy), okamžitě informujte svého lékaře.

Pokud si nejste jistý(á), co znamenají nežádoucí účinky uvedené níže, požádejte o vysvětlení svého lékaře.

**Velmi časté:** mohou postihnout více než 1 z 10 osob: bolest hlavy

**Časté:** mohou postihnout až 1 z 10 osob:

- infekce plic (pneumonie), nachlazení (nazofaryngitida), infekce močového ústrojí (močových cest)
- nízký počet bílých krvinek (leukopenie), snížený počet červených krvinek, což může způsobit bledost kůže, slabost nebo dušnost
- nespavost
- závrať, poruchy chuti (dysgeuzie), třes
- vysoký krevní tlak
- infekce horních cest dýchacích, kašel, bolest v krku (orofaryngeální bolest)
- průjem, zvracení, pocit na zvracení, bolest břicha, vyrážka, vypadávání vlasů a chlupů (alopecie), svědění (pruritus)
- bolesti v končetinách a kloubech (paže a nohy)
- horečka, zimnice, pocit únavy (vyčerpání), onemocnění podobné chřipce

**Méně časté:** mohou postihnout až 1 ze 100 osob:

- těžké infekce (meningokokové infekce), sepse, septický šok, virová infekce, zánět průdušek (bronchitida), opary (herpes simplex), infekce dolních cest dýchacích, střevní chřipka (infekce trávicího traktu), zánět močového měchýře (cystitida)
- infekce, plísňové infekce, nahromadění hnisu (absces), určitý typ infekce kůže (celulitida), chřipka, zánět vedlejších nosních dutin (sinusitida), zubní infekce
- relativně nízký počet krevních destiček v krvi (trombocytopenie), nízký počet lymfocytů – zvláštního typu bílých krvinek (lymfopenie), vnímání tlukotu srdce
- vážná alergická reakce, která způsobuje ztížené dýchání nebo závrať (anafylaktická reakce), přecitlivělost
- ztráta chuti k jídlu
- deprese, úzkost, změny nálad
- mravenčení v některých částech těla (parestézie)
- rozmazané vidění
- zvonění v uších, závrať
- náhlý a rychlý vývoj extrémně vysokého krevního tlaku, nízký krevní tlak, návaly horka, žilní poruchy
- dušnost (potíže s dýcháním), krvácení z nosu, ucpaný nos (nazální překrvení), podráždění v krku, rýma (výtok z nosu)
- zánět pobřišnice (tkáň, která pokrývá většinu orgánů dutiny břišní), zácpa, nepříjemný pocit v žaludku po jídle (dyspepsie), distenze („nafouknutí“) břicha
- kopřivka, zarudnutí kůže, suchá pokožka, červené nebo fialové skvrny pod kůží, zvýšené pocení
- svalové křeče, bolesti svalů, bolesti krku a zad, kostní bolest, otok kloubů
- onemocnění ledvin, obtíže nebo bolest při močení (dysurie)
- spontánní erekce (ztopoření) penisu
- otok (edém), nepříjemné pocity na hrudi, pocity slabosti (astenie), bolest na hrudi, bolest v místě podání infuze
- zvýšení jaterních enzymů, snížení části krevního objemu, který je tvořen červenými krvinkami, snížení množství bílkovin v červených krvinkách, které přenašejí kyslík

**Vzácné:** mohou postihnout až 1 z 1 000 osob:

- plísňová infekce (aspergilová infekce), infekce kloubů (bakteriální artritida), infekce *Haemophilus influenzae*, infekce dásní, impetigo, bakteriální onemocnění přenosné pohlavním stykem
- kožní nádor (melanom), porucha kostní dřene
- ničení červených krvinek (hemolýza), shlukování buněk, abnormální srážení krve
- zvýšená funkce (hyperaktivita) štítné žlázy (Basedowova choroba)
- poruchy spánku, abnormální sny
- mdloby
- podráždění oka
- podlitiny (modřiny)

- neobvyklé vrácení jídla ze žaludku, bolest dásní
- žloutnutí kůže a/nebo očí (žloutenka)
- zánět kůže, poruchy barvy kůže
- křeče svalů v ústech
- krev v moči
- menstruační porucha
- abnormální vytékání vstříkovaného léku ze žíly, abnormální citlivost v místě podání infuze, pocit horka
- reakce spojené s infuzí

### Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.](#)

Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## 5. Jak přípravek Soliris uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce za „Použitelné do“.

Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Injekční lahvičky přípravku Soliris v původním obalu mohou být vyjmuty z chladničky **pouze na jediné období v délce až 3 dny**. Na konci tohoto období je možné přípravek do chladničky vrátit.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Po zředění musí být léčivý přípravek použit v průběhu 24 hodin.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## 6. Obsah balení a další informace

### Co přípravek Soliris obsahuje

- Léčivou látkou je eculizumabum (eculizumabum 300 mg v 30ml injekční lahvičce, což odpovídá koncentraci 10 mg/ml).
- Dalšími složkami jsou:
  - dihydrogenfosforečnan sodný
  - hydrogenfosforečnan sodný
  - chlorid sodný
  - polysorbát 80 (rostlinného původu)
 Rozpouštědlo: voda na injekci

### Jak přípravek Soliris vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Soliris je dodáván jako koncentrát pro infuzní roztok (30 ml v injekční lahvičce – velikost balení odpovídá jedné lahvičce).

Přípravek Soliris je čirý a bezbarvý roztok.



**Držitel rozhodnutí o registraci**

Alexion Europe SAS  
1-15, avenue Edouard Belin  
92500 Rueil-Malmaison  
Francie

**Výrobce:**

Almac Pharma Services  
22 Seagoe Industrial Estate  
Craigavon BT63 5QD  
Velká Británie

Patheon Italia S.p.A  
Viale G. B. Stucchi, 110  
20900 Monza (MB)  
Itálie

Alexion Pharma International Operations  
Unlimited Company  
College Business and Technology Park  
Blanchardstown  
Dublin 15  
Irsko

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována v .**

**Další zdroje informací:**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.

---

## **Pokyny pro použití pro zdravotnické pracovníky, kteří zacházejí s přípravkem Soliris**

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

### **1- V jaké formě je přípravek Soliris dodáván?**

Jedna injekční lahvička přípravku Soliris obsahuje 300 mg léčivé látky v 30 ml roztoku přípravku.

### **2- Před aplikací**

Rekonstituce a ředění je třeba provádět v souladu se zásadami správné praxe, zejména vzhledem k asepti.

Přípravek Soliris by před podáním měl být připraven kvalifikovaným zdravotnickým pracovníkem za aseptických podmínek.

- Zkontrolujte roztok přípravku Soliris vizuálně s ohledem na přítomnost částic a zbarvení.
- Pomocí sterilní stříkačky natáhněte požadované množství přípravku Soliris z lahvičky (lahviček).
- Doporučenou dávku přeneste do infuzního vaku.
- Nařed'te přípravek Soliris na konečnou koncentraci 5 mg/ml (původní koncentrace děleno 2) tak, že příslušnou dávku rozpouštědla přidáte do infuzního vaku. Pro přípravu 300mg dávek použijte 30 ml přípravku Soliris (10 mg/ml) a přidejte 30 ml rozpouštědla. Pro přípravu 600mg dávek použijte 60 ml přípravku Soliris a přidejte 60 ml rozpouštědla. Pro přípravu 900mg dávek použijte 90 ml přípravku Soliris a přidejte 90 ml rozpouštědla. Pro přípravu 1 200mg dávek použijte 120 ml přípravku Soliris a přidejte 120 ml rozpouštědla. Konečný objem naředěného přípravku Soliris o koncentraci 5 mg/ml je 60 ml pro přípravu 300mg dávek, 120 ml pro přípravu 600mg dávek, 180 ml pro přípravu 900mg dávek nebo 240 ml pro přípravu 1 200mg dávek.  
Rozpouštědla jsou: injekční roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%), injekční roztok chloridu sodného 4,5 mg/ml (0,45%), nebo 5% glukóza ve vodě.
- Infuzní vak obsahující naředěný roztok přípravku Soliris jemně protřepejte, čímž zajistíte důkladné smíchání léčivého přípravku s rozpouštědlem.
- Naředěný roztok by se měl před podáním nechat volně na vzduchu ohřát na pokojovou teplotu [18 °C – 25 °C].
- Zředěný roztok nelze zahřívát v mikrovlnné troubě ani pomocí jiného zdroje tepla, než je teplota okolního vzduchu.
- Nepoužitý zbytek přípravku v lahvičce zlikvidujte, jelikož tento léčivý přípravek neobsahuje žádné konzervační látky.
- Naředěný roztok přípravku Soliris lze před podáním uchovávat při teplotě 2 °C – 8 °C po dobu 24 hodin.

### **3- Aplikace**

- Přípravek Soliris nepodávejte formou intravenózní tlakové infuze nebo bolusové injekce.
- Přípravek Soliris lze podávat pouze formou intravenózní infuze.
- Naředěný roztok přípravku Soliris by měl být podáván formou 25–45minutové intravenózní infuze u dospělých a 1–4 hodinové intravenózní infuze u pediatrických pacientů, která buď kape samospádem, nebo je podávána stříkačkovou pumpou či infuzní pumpou. Během podávání infuze pacientovi není nutné chránit naředěný roztok přípravku Soliris před světlem.

Pacient by měl být po podání infuze sledován po dobu jedné hodiny. Pokud se během aplikace přípravku Soliris objeví nežádoucí reakce, podle uvážení lékaře lze snížit rychlost infuze nebo infuzi zastavit. V případě, že bude snížena rychlost infuze, celková doba podávání infuze by neměla překročit dvě hodiny u dospělých a dospívajících a čtyři hodiny u dětí ve věku méně než 12 let.

#### **4- Zvláštní opatření pro zacházení s přípravkem a jeho uchovávání**

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Injekční lahvičky přípravku Soliris v původním obalu mohou být vyjmuty z chladničky **pouze na jediné období v délce až 3 dny**. Na konci tohoto období je možné přípravek do chladničky vrátit.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabici za „Použitelné do“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.