

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Soliris 300 mg concentrato per soluzione per infusione.

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Eculizumab è un anticorpo monoclonale (IgG<sub>2/4κ</sub>) umanizzato prodotto con la tecnologia del DNA ricombinante dalla linea cellulare NS0.

Un flaconcino da 30 mL contiene 300 mg di eculizumab (10 mg/mL).

Dopo la diluizione, la concentrazione finale della soluzione per infusione è 5 mg/mL.

Eccipienti con effetti noti: sodio (5 mmol per flaconcino).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione.

Soluzione limpida, incolore, a pH 7,0.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Soliris è indicato nel trattamento di adulti e bambini affetti da:

- Emoglobinuria parossistica notturna (EPN).  
Le prove del beneficio clinico sono dimostrate in pazienti con emolisi e uno o più sintomi clinici indicativi di un'elevata attività della malattia, indipendentemente dalla storia precedente di trasfusioni (vedere paragrafo 5.1).
- Sindrome emolitico uremica atipica (SEUa) (vedere paragrafo 5.1).

Soliris è indicato nel trattamento di adulti affetti da:

- Miastenia gravis generalizzata refrattaria (MGg) in pazienti positivi agli anticorpi anti-recettore dell'acetilcolina (AChR) (vedere paragrafo 5.1).

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Soliris deve essere somministrato da un operatore sanitario e sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento di pazienti con disturbi ematologici, renali o neuromuscolari.

#### Posologia

##### Pazienti adulti:

Per il trattamento della emoglobinuria parossistica notturna (EPN):

Il regime posologico per la terapia della EPN in pazienti adulti ( $\geq 18$  anni) consiste in una fase iniziale di 4 settimane, seguita da una fase di mantenimento:

- Fase iniziale: 600 mg di Soliris somministrati con un'infusione endovenosa di 25-45 minuti ogni settimana per le prime 4 settimane.

- Fase di mantenimento: 900 mg di Soliris somministrati con un'infusione endovenosa di 25-45 minuti nella quinta settimana, seguita da 900 mg di Soliris somministrati con un'infusione endovenosa di 25-45 minuti ogni 14 giorni  $\pm$  2 giorni (vedere paragrafo 5.1).

Per il trattamento della sindrome emolitico uremica atipica (SEUa) e della Miastenia Gravis generalizzata (MGg) refrattaria:

il regime posologico per la terapia della SEUa e della MGg refrattaria in pazienti adulti ( $\geq$  18 anni) consiste in una fase iniziale di 4 settimane seguita da una fase di mantenimento:

- Fase iniziale: 900 mg di Soliris somministrati con un'infusione endovenosa di 25-45 minuti ogni settimana per le prime 4 settimane.
- Fase di mantenimento: 1200 mg di Soliris somministrati con un'infusione endovenosa di 25-45 minuti nella quinta settimana, seguita da 1200 mg di Soliris somministrati con un'infusione endovenosa di 25-45 minuti ogni 14 giorni  $\pm$  2 giorni (vedere paragrafo 5.1).

Pazienti pediatrici nell'EPN e nella SEUa:

Nei pazienti pediatrici con peso corporeo  $\geq$  40 kg affetti da EPN e SEUa è utilizzato rispettivamente lo stesso regime posologico raccomandato per gli adulti.

In pazienti pediatrici affetti da EPN e SEUa di peso inferiore a 40 kg, il regime posologico di Soliris è:

<b>Peso corporeo del paziente</b>	<b>Fase iniziale</b>	<b>Fase di mantenimento</b>
da 30 a 40 kg	600 mg alla settimana x 2	900 mg alla settimana 3; poi 900 mg ogni 2 settimane
da 20 a < 30 kg	600 mg alla settimana x 2	600 mg alla settimana 3; poi 600 mg ogni 2 settimane
da 10 a < 20 kg	600 mg alla settimana x 1	300 mg alla settimana 2; poi 300 mg ogni 2 settimane
da 5 a < 10 kg	300 mg alla settimana x 1	300 mg alla settimana 2; poi 300 mg ogni 3 settimane

Soliris non è stato studiato in pazienti affetti da EPN con peso inferiore ai 40 kg. La posologia di Soliris per i pazienti EPN con peso inferiore ai 40 kg si basa sulla posologia utilizzata per i pazienti affetti da SEUa con peso inferiore ai 40 kg.

Soliris non è stato studiato in pazienti pediatrici con MGg refrattaria.

Nei pazienti adulti affetti da SEUa e da MGg refrattaria e pediatrici affetti da SEUa una dose supplementare di Soliris è necessaria in caso di concomitante SP/IP (plasmaferesi, scambio plasmatico o infusione di plasma fresco congelato):

<b>Tipo di intervento con plasma</b>	<b>Dose di Soliris più recente</b>	<b>Dose supplementare di Soliris per ogni intervento con SP/IP</b>	<b>Tempistica della somministrazione della dose supplementare di Soliris</b>
Plasmaferesi o scambio plasmatico	300 mg	300 mg per ogni plasmaferesi o sessione di scambio plasmatico	Entro 60 minuti dopo ogni plasmaferesi o scambio plasmatico
	$\geq$ 600 mg	600 mg per ogni plasmaferesi o sessione di scambio plasmatico	
Infusione di plasma fresco congelato	$\geq$ 300 mg	300 mg per infusione di plasma fresco congelato	60 minuti prima di ogni infusione di plasma fresco congelato

### Monitoraggio del trattamento

Nei pazienti affetti da SEUa vanno controllati i segni e i sintomi della microangiopatia trombotica (MT) (vedere paragrafo 4.4, Monitoraggio di laboratorio della SEUa).

Si raccomanda di continuare il trattamento con Soliris per tutta la vita del paziente, a meno che l'interruzione di Soliris non sia clinicamente indicata (vedere paragrafo 4.4).

### Anziani

Soliris può essere somministrato a pazienti di età uguale o superiore a 65 anni. Anche se l'esperienza con Soliris in questa popolazione di pazienti è ancora limitata, non esistono prove che indichino la necessità di prendere precauzioni particolari durante il trattamento dei pazienti anziani.

### Compromissione renale

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 5.1).

### Compromissione epatica

La sicurezza e l'efficacia di Soliris non sono state studiate in pazienti con compromissione epatica.

### Modo di somministrazione

Non somministrare con infusioni rapide o iniezioni endovenose in bolo. Soliris deve essere somministrato soltanto per infusione endovenosa, secondo le istruzioni riportate di seguito.

Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6. La soluzione diluita di Soliris deve essere somministrata mediante un'infusione endovenosa della durata di 25-45 minuti negli adulti e di 1-4 ore nei pazienti pediatrici tramite una fleboclisi a caduta, una pompa a siringa o una pompa per infusione. Non è necessario proteggere dalla luce la soluzione diluita di Soliris durante la somministrazione.

I pazienti devono essere controllati per un'ora dopo la fine dell'infusione. Se si verifica un evento avverso durante la somministrazione di Soliris, l'infusione può essere rallentata o interrotta a discrezione del medico. Se si riduce la velocità di infusione, il tempo totale di infusione non dovrebbe superare le due ore negli adulti e adolescenti (di età compresa tra 12 anni a meno di 18 anni) e le quattro ore nei bambini di età inferiore ai 12 anni.

### MGg refrattaria

I dati disponibili suggeriscono che la risposta clinica si ottiene di solito entro 12 settimane di trattamento con Soliris. Se un paziente non evidenzia un beneficio terapeutico dopo 12 settimane, si deve considerare la possibilità di interrompere la terapia.

## **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità a eculizumab, alle proteine murine o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

La terapia con Soliris non deve essere iniziata in pazienti:

- con infezione da *Neisseria meningitidis* non risolta.
- non attualmente vaccinati contro *Neisseria meningitidis* a meno che non siano sottoposti ad una profilassi antibiotica appropriata per 2 settimane dopo la vaccinazione.

## **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

È improbabile che Soliris produca effetti sulla componente aplastica dell'anemia nei pazienti con EPN.

### Infezione meningococcica

Per il suo meccanismo d'azione, Soliris determina un aumento della suscettibilità del paziente all'infezione meningococcica (*Neisseria meningitidis*). Non si può escludere un'infezione meningococcica dovuta a qualsiasi sierogruppo. Per ridurre il rischio di infezione, tutti i pazienti devono essere vaccinati almeno 2 settimane prima del trattamento con Soliris, a meno che il rischio di ritardare la terapia con Soliris non sia maggiore dei rischi di contrarre un'infezione meningococcica. I pazienti che iniziano il trattamento con Soliris prima che siano trascorse 2 settimane dalla somministrazione del vaccino contro il meningococco devono essere sottoposti ad una profilassi antibiotica appropriata fino a 2 settimane dopo la vaccinazione. Si raccomandano i vaccini contro i sierogruppi A, C, Y, W 135 e B, dove disponibili, per prevenire i sierogruppi meningococcici patogeni più comuni. I pazienti devono ricevere la vaccinazione conformemente alle linee guida mediche vigenti sull'impiego dei vaccini.

La vaccinazione può ulteriormente attivare il complemento. Di conseguenza, i pazienti con malattie complemento mediate, incluse EPN, SEUa e MGg refrattaria, possono manifestare un aumento dei segni e sintomi della malattia di base, quali emolisi (EPN), MT (SEUa) o esacerbazione di MG (MGg refrattaria). Pertanto, i pazienti dovrebbero essere monitorati attentamente in relazione ai sintomi della malattia dopo aver effettuato la vaccinazione raccomandata.

La vaccinazione può non essere sufficiente a prevenire l'infezione meningococcica. Si devono tenere in considerazione le indicazioni ufficiali sull'uso appropriato di agenti antibatterici. Sono stati segnalati casi gravi o fatali di infezione meningococcica in pazienti trattati con Soliris. La sepsi è una manifestazione comune delle infezioni meningococciche nei pazienti trattati con Soliris (vedere paragrafo 4.8). Tutti i pazienti devono essere controllati per verificare la comparsa dei segni precoci dell'infezione meningococcica, valutati immediatamente se si sospetta l'infezione e trattati con antibiotici appropriati se necessario. I pazienti vanno informati di questi segni e sintomi nonché delle misure da intraprendere per consultare immediatamente il medico. I medici devono discutere con i pazienti dei benefici e dei rischi della terapia con Soliris e fornire ai pazienti l'opuscolo informativo e la scheda di sicurezza del paziente (vedere il Foglio Illustrativo per la descrizione).

### Altre infezioni sistemiche

Per il meccanismo d'azione del medicinale, la terapia con Soliris deve essere somministrata con cautela in pazienti con infezioni sistemiche in fase attiva. I pazienti possono manifestare una aumentata suscettibilità alle infezioni, in particolare dovute a *Neisseria* e batteri capsulati. Sono state segnalate gravi infezioni dovute alle specie di *Neisseria* (diverse da *Neisseria meningitidis*), comprese le infezioni gonococciche disseminate.

Ai pazienti devono essere fornite le informazioni presenti nel Foglio Illustrativo per aumentare la consapevolezza delle infezioni potenzialmente gravi e dei relativi segni e sintomi. I medici devono fornire consulenza ai pazienti in merito alla prevenzione della gonorrea.

### Reazioni all'infusione

La somministrazione di Soliris può causare reazioni infusionali o reazioni immunitarie che potrebbero indurre reazioni allergiche o da ipersensibilità (compresa l'anafilassi), benché non si siano osservate differenze rispetto ai disturbi immunologici entro 48 ore dalla somministrazione tra i pazienti trattati con Soliris o con placebo, negli studi condotti con Soliris in pazienti affetti da EPN, SEUa, MGg refrattaria o da patologie diverse. Negli studi clinici nessun paziente con EPN, SEUa o MGg refrattaria ha sofferto di reazioni infusionali che comportassero la sospensione di Soliris. La somministrazione di Soliris deve essere interrotta in tutti i pazienti nei quali si verificano gravi reazioni infusionali; a questi pazienti va somministrata un'appropriata terapia medica.

### Immunogenicità

In tutti gli studi clinici si sono osservate rare risposte anticorpali nei pazienti trattati con Soliris. Negli studi clinici condotti in pazienti con EPN controllati verso placebo si sono osservate risposte anticorpali a basso titolo con una frequenza (3,4%) simile a quella del placebo (4,8%).

Nei pazienti affetti da SEUa trattati con Soliris, sono stati rilevati anticorpi contro Soliris in 3/100 (3%) mediante test ECL di tipo "bridging". 1/100 (1%) pazienti con SEUa aveva bassi valori positivi per gli anticorpi neutralizzanti.

In uno studio controllato verso placebo in pazienti affetti da MGg refrattaria, nessuno (0/62) dei pazienti trattati con Soliris ha evidenziato una risposta anticorpale anti-farmaco durante le 26 settimane di trattamento attivo.

Non c'è stata alcuna correlazione osservabile tra lo sviluppo di anticorpi e la risposta clinica o gli eventi avversi.

### Immunizzazione

Prima di iniziare la terapia con Soliris, si raccomanda che i pazienti affetti da EPN, SEUa e MGg refrattaria siano vaccinati seguendo le attuali linee guida sulla vaccinazione. Inoltre, tutti i pazienti devono essere vaccinati contro le infezioni meningococciche almeno 2 settimane prima del trattamento con Soliris, a meno che il rischio di ritardare la terapia con Soliris non sia maggiore del rischio di contrarre un'infezione meningococcica. I pazienti che iniziano il trattamento con Soliris prima che siano trascorse 2 settimane dalla somministrazione del vaccino contro il meningococco devono essere sottoposti ad una profilassi antibiotica appropriata per 2 settimane dopo la vaccinazione.

Si raccomanda l'uso di vaccini contro i sierogruppi A, C, Y, W 135 e B, dove disponibili, per prevenire i sierogruppi meningococcici patogeni più comuni (vedere Infezione meningococcica).

I pazienti di età inferiore ai 18 anni devono essere vaccinati contro le infezioni da *Haemophilus influenzae* e da pneumococco e devono rispettare rigorosamente le raccomandazioni nazionali di vaccinazione per ciascuna fascia di età.

La vaccinazione può ulteriormente attivare il complemento. Di conseguenza, i pazienti con malattie complemento-mediate, incluse EPN, SEUa e MGg refrattaria possono manifestare un aumento dei sintomi della malattia di base, quali emolisi (EPN), MT (SEUa) o esacerbazione di MG (MGg refrattaria). Pertanto, i pazienti dovrebbero essere monitorati attentamente in relazione ai sintomi della malattia dopo aver effettuato la vaccinazione raccomandata.

### Terapia anticoagulante

Il trattamento con Soliris non deve alterare la terapia anticoagulante.

### Terapie immunosoppressive e inibitori dell'acetilcolinesterasi

Negli studi clinici condotti i pazienti affetti da MGg refrattaria hanno continuato il trattamento con terapie immunosoppressive e inibitori dell'acetilcolinesterasi durante il trattamento con Soliris. Non è stata valutata la sospensione delle terapie immunosoppressive e degli inibitori dell'acetilcolinesterasi durante il trattamento con Soliris per la MGg refrattaria negli studi controllati verso placebo.

Nello studio di estensione in aperto (Studio ECU-MG-302), i medici avevano la facoltà di modificare le terapie immunosoppressive di base. In questo contesto, è stata osservata una riduzione della dose giornaliera di almeno un immunosoppressore nel 47% dei pazienti. Il motivo più comune di modifica della terapia immunosoppressiva è stato il miglioramento dei sintomi della MG durante il trattamento con eculizumab. Quando le terapie immunosoppressive e gli inibitori dell'acetilcolinesterasi vengono ridotte o interrotte, i pazienti devono essere monitorati attentamente per rilevare segni di esacerbazione della malattia.

### Monitoraggio di laboratorio della EPN

Nei pazienti affetti da EPN vanno controllati i segni e i sintomi di emolisi intravascolare, compresi i livelli sierici di lattato deidrogenasi (LDH). Nei pazienti affetti da EPN trattati con Soliris la presenza di emolisi intravascolare va controllata con la misurazione dei livelli di LDH; è possibile che ciò richieda un aggiustamento della posologia nell'ambito dello schema posologico raccomandato di  $14 \pm 2$  giorni durante la fase di mantenimento (fino a cicli di 12 giorni).

### Monitoraggio di laboratorio della SEUa

Nei pazienti affetti da SEUa trattati con Soliris la presenza della microangiopatia trombotica (MT) va controllata mediante la misurazione della conta piastrinica e dei livelli sierici di lattato deidrogenasi (LDH) e di creatinina; è possibile che ciò richieda un aggiustamento della posologia nell'ambito dello schema posologico raccomandato di  $14 \pm 2$  giorni durante la fase di mantenimento (fino a cicli di 12 giorni).

### Sospensione del trattamento per EPN

Se i pazienti affetti da EPN sospendono il trattamento con Soliris, devono essere attentamente monitorati per i segni e i sintomi di emolisi intravascolare grave. L'emolisi grave è identificata da livelli sierici di LDH superiori rispetto ai livelli osservati prima dell'inizio della terapia, associati a uno o più dei seguenti eventi: diminuzione assoluta delle dimensioni del clone EPN superiore al 25% (in assenza di diluizione dovuta a trasfusione) nell'arco di una settimana o meno; livello di emoglobina < 5 g/dL o diminuzione di > 4 g/dL nell'arco di una settimana o meno; angina; alterazione dello stato mentale; aumento del 50% del livello di creatinina sierica; trombosi. I pazienti che sospendono la terapia con Soliris devono essere monitorati per almeno 8 settimane per rilevare grave emolisi e altre reazioni.

Se si dovesse riscontrare grave emolisi dopo la sospensione della terapia con Soliris, si consiglia di valutare l'adozione delle seguenti procedure o l'avvio dei seguenti trattamenti: trasfusione di sangue (concentrati eritrocitari) o scambio eritrocitario, se i globuli rossi della EPN sono > 50% rispetto ai globuli rossi totali per citometria a flusso; anticoagulazione; corticosteroidi; ripresa della terapia con Soliris. Negli studi clinici su pazienti affetti da EPN, 16 pazienti hanno sospeso la terapia con Soliris. Non è stata osservata un'emolisi grave.

### Sospensione del trattamento per SEUa

A seguito della sospensione del trattamento con Soliris, in alcuni pazienti, sono state osservate complicanze di microangiopatia trombotica già dalla settimana 4 e fino alla settimana 127. La sospensione del trattamento deve essere considerata solo se giustificata clinicamente.

Negli studi clinici relativi alla SEUa, 61 pazienti (di cui 21 in età pediatrica) hanno interrotto il trattamento con Soliris con un periodo medio di follow up di 24 settimane. Dopo interruzione del trattamento, quindici complicanze severe di microangiopatia trombotica sono state osservate in 12 pazienti e 2 complicanze severe di microangiopatia trombotica si sono verificate in due ulteriori pazienti che avevano ricevuto ridotti regimi posologici di Soliris al di fuori dei regimi posologici approvati (vedere paragrafo 4.2). Le complicanze severe di microangiopatia trombotica si sono verificate nei pazienti indipendentemente se fossero portatori di mutazioni genetiche identificate, polimorfismo ad alto rischio o auto-anticorpi. Ulteriori complicanze mediche serie si sono verificate in questi pazienti, inclusi severo peggioramento della funzionalità renale, ospedalizzazione legata alla patologia e progressione della nefropatia fino allo stadio terminale, richiedendo trattamento dialitico. Nonostante la ripresa di Soliris dopo interruzione, in un paziente si è verificata la progressione della nefropatia fino allo stadio terminale.

Se i pazienti con SEUa sospendono il trattamento con Soliris devono essere seguiti attentamente per individuare segni e sintomi di microangiopatie trombotiche gravi. Il monitoraggio può non essere sufficiente per prevedere o prevenire le complicanze severe di microangiopatia trombotica nei pazienti con SEUa dopo interruzione di Soliris.

Gravi complicanze da microangiopatia trombotica post-interruzione possono essere identificate da (i) due dei seguenti eventi, o dal verificarsi più volte di uno degli stessi: una diminuzione della conta piastrinica del 25% o più rispetto al basale o alla conta piastrinica di picco durante il trattamento con Soliris; un aumento della creatinina sierica del 25% o più rispetto al basale o al nadir durante il trattamento con Soliris, oppure, aumento dell'LDH sierico del 25% o più rispetto al basale o al nadir durante il trattamento con Soliris; o (ii) uno dei seguenti eventi: alterazione dello stato mentale o convulsioni; angina o dispnea; trombosi.

Se dovesse comparire una microangiopatia trombotica grave dopo la sospensione della terapia con Soliris, si consiglia di valutare la ripresa della terapia con Soliris, il supporto con SP/IP o misure appropriate di supporto organo-specifiche tra cui la dialisi come supporto nella malattia renale, supporto respiratorio mediante ventilazione artificiale o la terapia anticoagulante.

### Sospensione del trattamento per la MGg refrattaria

L'uso di Soliris nel trattamento della MGg refrattaria è stato studiato solo nel contesto della somministrazione cronica. I pazienti che interrompono il trattamento con Soliris devono essere attentamente monitorati per rilevare eventuali segni e sintomi di peggioramento della malattia.

### Materiale educativo

Tutti i medici che intendono prescrivere Soliris devono conoscere la Guida per il medico alla prescrizione. I medici devono discutere con i pazienti dei benefici e dei rischi della terapia con Soliris e fornire ai pazienti l'opuscolo informativo e la scheda di sicurezza del paziente.

I pazienti devono essere istruiti che se hanno febbre, mal di testa associato a febbre e/o rigidità del collo o sensibilità alla luce, devono immediatamente rivolgersi a un medico poiché tali segni possono essere associati ad un'infezione meningococcica.

### Eccipienti

Questo prodotto medicinale contiene 5 mmol di sodio per flaconcino. Ciò va preso in considerazione nei pazienti che seguono una dieta a ridotto contenuto di sodio.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

Il trattamento cronico con immunoglobulina umana per via endovenosa (IVIg) può interferire con il meccanismo di riciclo endosomiale del recettore Fc neonatale (FcRn) degli anticorpi monoclonali come eculizumab, riducendo così le concentrazioni sieriche di eculizumab. Non sono stati condotti studi d'interazione con eculizumab in pazienti trattati con IVIg.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

Per le donne in età fertile deve essere considerato l'uso di misure contraccettive adeguate per la prevenzione della gravidanza e per almeno 5 mesi dopo l'ultima dose di trattamento con eculizumab.

### Gravidanza

Non esistono studi ben controllati in donne in gravidanza trattate con eculizumab. I dati relativi a un numero limitato di gravidanze esposte a eculizumab (meno di 300 esiti di gravidanze) indicano che non vi è un aumento del rischio di malformazioni fetali o tossicità fetale/neonatale. Tuttavia, a causa dell'assenza di studi ben controllati permangono incertezze. Si raccomanda pertanto un'analisi rischio/beneficio individuale prima di iniziare e durante il trattamento con eculizumab in donne in gravidanza. Qualora si consideri necessario tale trattamento durante la gravidanza, si raccomanda un attento monitoraggio materno e fetale secondo le linee guida locali.

Con eculizumab non sono stati effettuati studi di riproduzione sugli animali (vedere paragrafo 5.3).

È noto che le IgG umane attraversano la barriera placentare umana; di conseguenza, eculizumab può provocare una inibizione del complemento terminale nella circolazione fetale. Pertanto, Soliris deve essere somministrato in gravidanza soltanto se strettamente necessario.

### Allattamento

Non si prevedono effetti di eculizumab su neonati/lattanti dal momento che i limitati dati disponibili suggeriscono che eculizumab non è escreto nel latte materno. Tuttavia, a causa della limitatezza dei dati disponibili, i benefici dell'allattamento con latte materno per la salute e per lo sviluppo devono essere considerati unitamente alla necessità clinica di eculizumab per la madre e ai potenziali effetti avversi sul lattante causati da eculizumab o dalle condizioni cliniche materne di base.

### Fertilità

Nessuno studio clinico specifico sulla fertilità di eculizumab è stato condotto.

## **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Soliris non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.



## 4.8 Effetti indesiderati

### Sintesi del profilo di sicurezza

I dati di sicurezza di supporto sono stati ottenuti da 29 studi clinici completati e da uno studio in corso che hanno incluso 1.407 pazienti trattati con eculizumab in pazienti con dieci diverse malattie, comprese EPN, SEUa e MGg refrattaria. La reazione avversa più comune è stata la cefalea (verificatasi soprattutto nella fase iniziale) e la reazione avversa più grave è stata la sepsi meningococcica.

### Tabella delle reazioni avverse

La Tabella 1 mostra le reazioni avverse raccolte mediante le segnalazioni spontanee e negli studi clinici completati con eculizumab, inclusi studi in EPN, SEUa e MGg refrattaria. Le reazioni avverse a eculizumab riportate con frequenza molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ) o raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), sono elencate secondo classificazione per sistemi e organi e per termine preferito. All'interno di ogni gruppo di frequenza le reazioni avverse sono elencate in ordine decrescente di gravità.

**Tabella 1: Reazioni avverse osservate in 1.407 pazienti inclusi in tutti gli studi clinici con eculizumab, compresi i pazienti con EPN, SEUa e MGg refrattaria, e nell'esperienza post-marketing**

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune ( $\geq 1/10$ )	Comune ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Non comune ( $\geq 1/1.000$ , $< 1/100$ )	Raro ( $\geq 1/10.000$ , $< 1/1.000$ )
<b>Infezioni ed infestazioni</b>		Polmonite, infezione delle vie respiratorie superiori, nasofaringite, infezione delle vie urinarie, herpes orale	Infezione meningococcica <sup>a</sup> , sepsi, shock settico, peritonite, infezione delle basse vie aeree, infezione fungina, infezione virale, bronchite, ascesso, cellulite, influenza, infezione gastrointestinale, cistite, infezione, sinusite, infezione dentaria	Infezione da Aspergillus <sup>b</sup> , artrite batterica <sup>b</sup> , infezione gonococcica dell'apparato genitourinario, infezione da <i>Haemophilus influenzae</i> , impetigine, gengivite
<b>Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)</b>				Melanoma maligno, sindrome mielodisplastica
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>		Leucopenia, anemia	Trombocitopenia, linfocitopenia	Emolisi*, fattore di coagulazione anormale, agglutinazione eritrocitaria, coagulopatia
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>			Reazione anafilattica, ipersensibilità	
<b>Patologie endocrine</b>				Morbo di Basedow
<b>Disturbi del metabolismo e</b>			Appetito ridotto	

<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>Molto comune (≥1/10)</b>	<b>Comune (≥1/100, &lt;1/10)</b>	<b>Non comune (≥1/1.000, &lt;1/100)</b>	<b>Raro (≥1/10.000, &lt;1/1.000)</b>
<b>della nutrizione</b>				
<b>Disturbi psichiatrici</b>		Insomnia	Depressione, ansia, sbalzi di umore	Sogni anormali, disturbo del sonno
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	Cefalea	Capogiri, disgeusia, tremore	Parestesia	Sincope
<b>Patologie dell'occhio</b>			Visione offuscata	Irritazione congiuntivale
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>			Tinnito, vertigini	
<b>Patologie cardiache</b>			Palpitazione	
<b>Patologie vascolari</b>		Ipertensione	Ipertensione accelerata, ipotensione, vampata di calore, disturbo venoso	Ematoma
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>		Tosse, dolore orofaringeo	Dispnea, epistassi, irritazione della gola, congestione nasale, rinorrea	
<b>Patologie gastrointestinali</b>		Diarrea, vomito, nausea, dolore addominale	Costipazione, dispepsia, distensione addominale	Malattia da reflusso gastroesofageo, dolore gengivale
<b>Patologie epatobiliari</b>				Ittero
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>		Eruzione cutanea, prurito, alopecia	Orticaria, eritema, petecchie, iperidrosi, pelle secca	Dermatite, depigmentazione della pelle
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>		Artralgia, Mialgia, dolore a un arto	Spasmi muscolari, dolore osseo, dolore dorsale, dolore al collo, tumefazione articolare	Trisma
<b>Patologie renali e urinarie</b>			Insufficienza renale, disuria	Ematuria
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>			Erezione spontanea del pene, disturbo mestruale	
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di</b>		Piressia, brividi, stanchezza, malattia simil-influenzale	Edema, fastidio al torace, astenia, dolore toracico, dolore in sede di infusione,	Stravaso, parestesia in sede di infusione, sensazione di

<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>Molto comune (≥1/10)</b>	<b>Comune (≥1/100, &lt;1/10)</b>	<b>Non comune (≥1/1.000, &lt;1/100)</b>	<b>Raro (≥1/10.000, &lt;1/1.000)</b>
<b>somministrazione</b>				caldo
<b>Esami diagnostici</b>			Alanina- aminotransferasi aumentata, aspartato-aminotransferasi aumentata, gamma-glutamilttransferasi aumentata, ematocrito diminuito, emoglobina diminuita	Test di Coombs positivo <sup>b</sup> ,
<b>Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura</b>			Reazione correlata a infusione	

\* Vedere sottoparagrafo Descrizione delle reazioni avverse selezionate

<sup>a</sup> = infezione meningococcica che include i seguenti gruppi di PT: sepsi meningococcica, meningite meningococcica, infezione da *Neisseria*; <sup>b</sup> = reazioni avverse identificate durante la post-commercializzazione

#### Descrizione delle reazioni avverse selezionate

In tutti gli studi clinici, inclusi quelli in EPN e SEUa, la reazione avversa più grave è stata la sepsi meningococcica, che è una manifestazione comune delle infezioni meningococciche nei pazienti trattati con Soliris (vedere paragrafo 4.4).

Sono stati segnalati altri casi dovuti a specie di *Neisseria*, comprese sepsi da *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria sicca/subflava*, *Neisseria spp* non specificata.

Anticorpi contro Soliris sono stati riscontrati nel 2% dei pazienti con EPN utilizzando il test ELISA e nel 3% dei pazienti con SEUa utilizzando il test ECL di tipo “bridging”. Negli studi controllati verso placebo nella MGg refrattaria non sono stati osservati anticorpi anti-farmaco. Come per tutte le proteine, non si può escludere una potenziale immunogenicità.

Sono stati segnalati episodi di emolisi in concomitanza alla mancata o ritardata somministrazione di Soliris in studi clinici EPN (vedere anche paragrafo 4.4).

Sono stati segnalati casi di complicanze di microangiopatia trombotica in concomitanza alla mancata o ritardata somministrazione di Soliris in studi clinici SEUa (vedere anche paragrafo 4.4).

#### Popolazione pediatrica

Nei pazienti bambini e adolescenti affetti da EPN (di età compresa fra 11 e 18 anni non compiuti) inclusi nello studio pediatrico EPN M07-005, il profilo di sicurezza è apparso simile a quello osservato nei pazienti adulti affetti da EPN. La reazione avversa più comune riportata nei pazienti pediatrici è stata la cefalea.

Nei pazienti affetti da SEUa il profilo di sicurezza negli adolescenti (pazienti di età compresa fra 12 anni e 18 anni non compiuti) è sovrapponibile a quello osservato negli adulti. Nei pazienti pediatrici affetti da SEUa (di età compresa fra 2 mesi e 18 anni non compiuti) inclusi negli studi per la SEUa C08-002, C08-003, C09-001r e C10-003, il profilo di sicurezza sembrava simile a quello osservato in pazienti adulti affetti da SEUa. I profili di sicurezza nei differenti sottogruppi di pazienti in età pediatrica sembrano simili.

Soliris non è stato studiato in pazienti pediatrici con MGg refrattaria.

### Popolazione anziana

Non sono state riportate differenze generali nella sicurezza tra pazienti con MGg refrattaria anziani ( $\geq 65$  anni) e più giovani ( $< 65$  anni) (vedere paragrafo 5.1).

### Pazienti con altre patologie

#### *Dati di sicurezza derivanti da altri studi clinici*

Ulteriori dati di sicurezza a supporto sono stati ottenuti in 13 studi clinici completati su 856 pazienti trattati con eculizumab per altre popolazioni con patologia diversa da EPN, SEUa o MGg refrattaria. In un paziente non vaccinato affetto da glomerulonefropatia membranosa idiopatica si è verificata una meningite meningococcica. Le reazioni avverse osservate nei pazienti con condizioni diverse da EPN, SEUa o MGg refrattaria sono state simili a quelle riportate nei pazienti con EPN, SEUa o MGg refrattaria (vedere sopra Tabella 1). Non sono emerse specifiche reazioni avverse da questi studi clinici.

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

## **4.9 Sovradosaggio**

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: immunosoppressori selettivi, codice ATC: L04AA25

Soliris è un anticorpo monoclonale IgG<sub>2/4k</sub> ricombinante umanizzato, che si lega alla proteina C5 del complemento, inibendo così l'attivazione della porzione terminale della cascata del complemento. L'anticorpo di Soliris contiene regioni costanti umane e regioni murine determinanti la complementarità collocate nell'ambito delle regioni variabili umane delle catene leggere e pesanti. Soliris è costituito da due catene pesanti di 448 amminoacidi e da due catene leggere di 214 amminoacidi, e ha un peso molecolare di 148 kDa circa.

Soliris è prodotto da un sistema di espressione di mieloma murino (linea cellulare NS0) ed è purificato per cromatografia d'affinità e cromatografia a scambio ionico. Il processo di fabbricazione del principio attivo comprende anche fasi specifiche di inattivazione e di rimozione dei virus.

### Meccanismo d'azione

Eculizumab, il principio attivo di Soliris, è un inibitore della porzione terminale della cascata del complemento, che si lega specificatamente e con elevata affinità alla proteina C5. In questo modo inibisce il suo clivaggio in C5a e C5b e previene la formazione del complesso C5b-9 della porzione terminale della cascata del complemento. Eculizumab mantiene le componenti precoci dell'attivazione del complemento che sono essenziali per l'opsonizzazione dei microrganismi e la clearance degli immunocomplessi.

Nei pazienti affetti da EPN il trattamento con Soliris blocca l'attivazione incontrollata della porzione terminale della cascata del complemento e la conseguente emolisi intravascolare mediata dal complemento.

Nella maggior parte dei pazienti con EPN sono sufficienti concentrazioni sieriche di eculizumab di circa 35 microgrammi/mL per un'inibizione sostanzialmente completa dell'emolisi intravascolare mediata della porzione terminale della cascata del complemento.

Nei pazienti affetti da EPN, la somministrazione cronica di Soliris ha provocato una riduzione rapida e mantenuta nel tempo dell'attività emolitica mediata dal complemento.

Nei pazienti affetti da SEUa, il trattamento con Soliris blocca l'attivazione incontrollata della porzione terminale della cascata del complemento e la conseguente microangiopatia trombotica mediata dal complemento.

In tutti i pazienti trattati con Soliris secondo la posologia raccomandata è stata dimostrata una riduzione dell'attività della porzione terminale della cascata del complemento rapida e mantenuta nel tempo. In tutti i pazienti affetti da SEUa, sono sufficienti concentrazioni sieriche di eculizumab di circa 50-100 microgrammi/mL per una inibizione sostanzialmente completa dell'attività della porzione terminale della cascata del complemento.

Nella SEUa la somministrazione cronica di Soliris ha comportato una riduzione della microangiopatia trombotica mediata dal complemento rapida e mantenuta nel tempo.

Nei pazienti affetti da MGg refrattaria, l'attivazione incontrollata della porzione terminale della cascata del complemento causa lisi dipendente dal Complesso di Attacco alla Membrana (MAC) e infiammazione dipendente da C5a in corrispondenza della giunzione neuromuscolare (GNM), portando ad un difetto della trasmissione neuromuscolare. La somministrazione cronica di Soliris produce un'inibizione dell'attività della porzione terminale della cascata del complemento immediata, completa e mantenuta nel tempo.

### Efficacia e sicurezza clinica

#### *Emoglobinuria parossistica notturna*

La sicurezza e l'efficacia di Soliris nel trattamento dei pazienti affetti da EPN con emolisi sono state valutate in uno studio randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo di 26 settimane (C04-001). I pazienti con EPN sono stati trattati con Soliris anche in uno studio a singolo braccio di 52 settimane (C04-002) e in uno studio di estensione a lungo termine (E05-001). Prima di essere sottoposti alla terapia con Soliris i pazienti sono stati vaccinati contro l'infezione meningococcica. In tutti gli studi la dose di eculizumab era di 600 mg, somministrati ogni  $7 \pm 2$  giorni per 4 settimane, seguita da 900 mg  $7 \pm 2$  giorni dopo e quindi da una dose di 900 mg ogni  $14 \pm 2$  giorni per tutta la durata dello studio. Soliris è stato somministrato con un'infusione endovenosa di 25-45 minuti. È stato anche attivato il Registro osservazionale non-interventistico dei pazienti con EPN (M07-001) per caratterizzare la storia naturale dell'EPN nei pazienti non trattati e i risultati clinici durante il trattamento con Soliris.

Nello studio C04-001 (TRIUMPH) sono stati randomizzati a Soliris (n = 43) o placebo (n = 44) pazienti con EPN che avessero ricevuto almeno 4 trasfusioni nei 12 mesi precedenti, con la conferma per citometria a flusso di almeno il 10% di cellule EPN e con una conta piastrinica di almeno 100.000/microlitro. Prima della randomizzazione tutti i pazienti sono stati sottoposti a un periodo di osservazione per confermare la necessità di trasfusione di eritrociti (RBC) e per determinare la concentrazione emoglobinica ("livello predefinito") in base alla quale sarebbero stati definiti gli esiti di stabilizzazione dell'emoglobina e di trasfusione di ciascun paziente. Il livello predefinito dell'emoglobina era inferiore o pari a 9 g/dL nei pazienti con sintomi e inferiore o pari a 7 g/dL nei pazienti senza sintomi. Gli endpoint primari di efficacia erano la stabilizzazione dell'emoglobina (pazienti che mantenevano una concentrazione di emoglobina al di sopra del livello predefinito e senza che si rendessero necessarie trasfusioni RBC per tutto il periodo di 26 settimane) e la necessità di una trasfusione di sangue. Tra gli endpoint secondari importanti vi erano astenia e qualità della vita correlata allo stato di salute. L'emolisi veniva monitorata perlopiù misurando i livelli sierici di LDH, mentre la proporzione di globuli rossi (RBC) della EPN veniva monitorata con citometria a flusso. Nei pazienti in terapia con anticoagulanti e corticosteroidi sistemici al basale il trattamento non è stato interrotto. Le principali caratteristiche al basale erano bilanciate (vedere Tabella 2).

Nello studio C04-002 (SHEPHERD) non controllato sono stati inseriti pazienti con EPN che avessero ricevuto almeno una trasfusione nei 24 mesi precedenti e con almeno 30.000 piastrine/microlitro; a questi pazienti Soliris è stato somministrato per un periodo di 52 settimane. I trattamenti concomitanti comprendevano agenti antitrombotici (63% dei pazienti) e corticosteroidi sistemici (40% dei pazienti). Le caratteristiche al basale sono riportate in Tabella 2.

**Tabella 2: Caratteristiche demografiche dei pazienti degli studi C04-001 e C04-002**

Parametro	C04-001		C04-002
	Placebo N = 44	Soliris N = 43	Soliris N = 97
Età media (DS)	38,4 (13,4)	42,1 (15,5)	41,1 (14,4)
Sesso femminile (%)	29 (65,9)	23 (53,5)	49 (50,5)
Storia di anemia aplastica o sindrome mielodisplastica (%)	12 (27,3)	(18,7)	29 (29,9)
Assunzione contemporanea di anticoagulanti (%)	20 (45,5)	24 (55,8)	59 (61)
Assunzione contemporanea di steroidi/immunosoppressori (%)	16 (36,4)	14 (32,6)	46 (47,4)
Sospensione del trattamento	10	2	1
Trasfusione di eritrociti concentrati nei 12 mesi precedenti (mediana (Q1,Q3))	17,0 (13,5; 25,0)	18,0 (12,0; 24,0)	8,0 (4,0; 24,0)
Livello medio di Hb (g/dL) al livello predefinito (DS)	7,7 (0,75)	7,8 (0,79)	N/A
Livelli di LDH pre-trattamento (mediana, U/L)	2.234,5	2.032,0	2.051,0
Emoglobina libera al basale (mediana, mg/dL)	46,2	40,5	34,9

Nello studio TRIUMPH il trattamento con Soliris ha ridotto significativamente ( $p < 0,001$ ) l'emolisi, inducendo miglioramenti dell'anemia, come indicato da un incremento della stabilizzazione dell'emoglobina e dalla ridotta necessità di trasfusioni RBC rispetto al gruppo trattato con placebo (vedere Tabella 3). Questi effetti si sono osservati nei pazienti di ciascuna delle tre fasce di trasfusione RBC precedenti lo studio (4-14 unità; 15-25 unità; > 25 unità). Dopo 3 settimane di trattamento con Soliris, i pazienti hanno riferito un minore affaticamento e un miglioramento della qualità della vita determinato dallo stato di salute. Per le dimensioni del campione dello studio e per la sua durata, non è stato possibile valutare gli effetti di Soliris sugli eventi tromboembolici. Nello studio SHEPHERD, hanno completato lo studio 96 sui 97 pazienti reclutati (un paziente è deceduto in seguito a un evento trombotico). Per tutto il periodo di trattamento si è osservata una riduzione dell'emolisi intravascolare, misurata dai livelli sierici di LDH, con una conseguente rarefazione delle trasfusioni, una diminuzione della necessità di trasfusioni RBC e un calo dell'astenia. Vedere Tabella 3.

**Tabella 3: Risultati di efficacia negli studi C04-001 e C04-002**

	C04-001			C04-002*	
	Placebo N = 44	Soliris N = 43	Valore P	Soliris N = 97	Valore P
Percentuale di pazienti con livelli di emoglobina stabilizzati al termine dello studio	0	49	< 0,001	N/A	
Concentrati eritrocitari (RBC) trasfusi durante il trattamento (mediana)	10	0	< 0,001	0	< 0,001
Trasfusioni evitate durante il trattamento (%)	0	51	< 0,001	51	< 0,001
Livelli di LDH al termine dello studio (mediana, U/L)	2.167	239	< 0,001	269	< 0,001
AUC di LDH al termine dello studio (mediana, U/L x giorno)	411.822	58.587	< 0,001	-632.264	< 0,001
Emoglobina libera al termine dello studio (mediana, mg/dL)	62	5	< 0,001	5	< 0,001
FACIT-Astenia (dimensione dell'effetto)		1,12	< 0,001	1,14	< 0,001

\* I risultati dello studio C04-002 si riferiscono a confronti pre-trattamento verso post-trattamento.

Dei 195 pazienti che hanno partecipato agli studi C04-001, C04-002 e ad altri studi iniziali, i soggetti trattati con Soliris sono stati reclutati in uno studio di estensione a lungo termine (E05-001). In tutti i pazienti si è osservata una riduzione dell'emolisi intravascolare nel corso di un periodo di esposizione complessivo a Soliris compreso tra 10 e 54 mesi. Gli eventi tromboembolici osservati durante la terapia con Soliris sono stati meno numerosi rispetto a un periodo di pari durata precedente il trattamento. Questo risultato tuttavia è stato raccolto nel corso di studi clinici non controllati.

Il Registro EPN (M07-001) è stato utilizzato per valutare l'efficacia di Soliris nei pazienti affetti da EPN che non presentavano una storia pregressa di trasfusioni RBC. Questi pazienti avevano un'alta attività della malattia, definita da elevata emolisi ( $LDH \geq 1,5x$  ULN) e la presenza di uno o più sintomi clinici correlati: fatica, emoglobinuria, dolore addominale, respiro corto (dispnea), anemia (emoglobina < 100 g/L), un evento avverso vascolare importante (inclusa la trombosi), disfagia o disfunzione erettile.

Nel Registro EPN è stato osservato che i pazienti trattati con Soliris presentavano una riduzione dell'emolisi e dei sintomi associati. Al sesto mese, i pazienti in trattamento con Soliris senza una storia di trasfusioni RBC mostravano livelli di LDH significativamente ridotti ( $p < 0,001$ ) (LDH mediana di 305 U/L; tabella 4). Inoltre, il 74% dei pazienti senza storia clinica di trasfusioni e in trattamento con Soliris ha mostrato miglioramenti significativi da un punto di vista clinico nel punteggio della scala FACIT-Fatigue (es. incremento di 4 o più punti) e l'84% nel punteggio della scala di fatica EORTC (es. diminuzione di 10 o più punti).

**Tabella 4: Risultati di efficacia (livelli di LDH e FACIT-Fatigue) in pazienti con EPN senza storia precedente di trasfusione nello studio M07-001**

<b>M07-001</b>	
<b>Parametri</b>	<b>Soliris No trasfusione</b>
Livello di LDH al basale (mediana, U/L)	N = 43 1447
Livello di LDH a 6 mesi (mediana, U/L)	N = 36 305
Punteggio FACIT-Fatigue al basale (mediana)	N = 25 32
Punteggio FACIT-Fatigue all'ultima valutazione disponibile (mediana)	N = 31 44

Il punteggio FACIT-Fatigue è misurato su una scala da 0-52: i valori più elevati indicano minore fatica

#### *Sindrome emolitico uremica atipica*

I dati di 100 pazienti in quattro studi prospettici controllati, tre condotti in pazienti adulti e adolescenti (C08-002A/B, C08-003A/B, C10-004) uno in pazienti pediatriche ed adolescenti (C10-003) e di 30 pazienti in uno studio retrospettivo (C09-001r) sono stati utilizzati per valutare l'efficacia di Soliris nel trattamento della SEUa.

Lo studio C08-002A/B era uno studio prospettico, controllato, in aperto che ha reclutato i pazienti con SEUa allo stadio iniziale, con evidenza di manifestazioni cliniche di microangiopatia trombotica, con conta piastrinica  $\leq 150 \times 10^9/l$  nonostante SP/IP e valori di LDH e creatinina sierica oltre il normale limite superiore. Lo studio C08-003A/B era uno studio prospettico, controllato, in aperto che ha reclutato i pazienti malati da tempo di SEUa, senza apparente evidenza di manifestazioni cliniche di microangiopatia trombotica e che ricevevano SP/IP in maniera cronica ( $\geq 1$  trattamento SP/IP ogni due settimane e non più di 3 trattamenti SP/IP/settimana per almeno 8 settimane prima della prima dose). I pazienti in entrambi gli studi prospettici sono stati trattati con Soliris per 26 settimane e la maggior parte dei pazienti è stata arruolata in uno studio di estensione a lungo termine, in aperto. Tutti i pazienti arruolati in entrambi gli studi prospettici avevano un livello di ADAMTS-13 superiore al 5%.

I pazienti sono stati vaccinati contro il meningococco prima di assumere Soliris o sono stati sottoposti ad una profilassi antibiotica appropriata per 2 settimane dopo la vaccinazione. In tutti gli studi la dose di Soliris nei pazienti adulti e adolescenti affetti da SEUa era di 900 mg ogni  $7 \pm 2$  giorni per 4 settimane, seguiti da 1200 mg  $7 \pm 2$  giorni dopo e poi 1200 mg ogni  $14 \pm 2$  giorni per tutta la durata dello studio. Soliris è stato somministrato mediante infusione endovenosa di 35 minuti. Il regime posologico nei pazienti pediatriche e adolescenti di peso inferiore a 40 kg è stato definito sulla base di una simulazione farmacocinetica (PK) che ha individuato la dose raccomandata e lo schema di somministrazione in base al peso corporeo (vedere paragrafo 4.2).

Gli endpoint primari includevano un cambiamento della conta piastrinica rispetto al basale nello studio C08-002A/B e uno stato libero da evento di microangiopatia trombotica (MT) nello studio C08-003A/B. Gli endpoint aggiuntivi includevano la frequenza di interventi per MT, la normalizzazione ematologica, la risposta completa alla MT, le variazioni dei livelli di LDH, la funzionalità renale e la qualità della vita. Lo stato libero da evento di MT è stato definito come l'assenza per almeno 12 settimane dei seguenti eventi: diminuzione della conta piastrinica  $> 25\%$  rispetto al basale, SP/IP e nuova dialisi. Come interventi per MT sono stati considerati SP/IP o una nuova dialisi. La normalizzazione ematologica è stata definita come la normalizzazione della conta piastrinica e dei livelli di LDH mantenuti per  $\geq 2$  misurazioni consecutive per  $\geq 4$  settimane. La risposta completa alla MT è stata definita come la normalizzazione ematologica ed una riduzione  $\geq 25\%$  della creatinina sierica mantenuta in  $\geq 2$  misurazioni consecutive per  $\geq 4$  settimane. Le caratteristiche al basale sono riportate in Tabella 5.



**Tabella 5: Caratteristiche demografiche dei pazienti degli studi C08-002A/B e C08-003A/B**

Parametri	C08-002A/B	C08-003A/B
	Soliris N = 17	Soliris N = 20
Tempo dalla prima diagnosi fino allo screening in mesi, mediana (min, max)	10 (0,26, 236)	48 (0,66, 286)
Tempo dall'ultima manifestazione clinica di MT fino allo screening in mesi, mediana (min, max)	< 1 (< 1, 4)	9 (1, 45)
Numero di sessioni SP/IP per ultima manifestazione clinica di MT, mediana (min, max)	17 (2, 37)	62 (20, 230)
Numero di sessioni SP/IP nei 7 giorni precedenti la prima dose di eculizumab, mediana (min, max)	6 (0, 7)	2 (1, 3)
Conta piastrinica al basale ( $\times 10^9/L$ ), media (DS)	109 (32)	228 (78)
LDH (U/L) al basale, media (DS)	323 (138)	223 (70)
Pazienti senza mutazione identificata, n (%)	4 (24)	6 (30)

I pazienti nello studio C08-002 A/B per la SEUa hanno ricevuto Soliris per un minimo di 26 settimane. Al termine del periodo iniziale di trattamento di 26 settimane, la maggior parte dei pazienti ha continuato a ricevere Soliris mediante l'arruolamento in uno studio di estensione. Nello studio C08-002A/B per la SEUa, la durata mediana della terapia con Soliris è stata di circa 100 settimane (*range*: da 2 a 145 settimane).

Una riduzione dell'attività della porzione terminale della cascata del complemento e un aumento della conta piastrinica rispetto al basale sono stati osservati in tutti i pazienti dopo aver iniziato Soliris. La Tabella 6 riassume i risultati di efficacia ottenuti nello studio C08-002A/B per la SEUa.

Tutte gli endpoint di efficacia sono migliorati o si sono mantenuti in 2 anni di trattamento. La risposta completa alla MT è stata mantenuta nel tempo da tutti i pazienti che rispondono al trattamento.

Quando il trattamento è continuato per più di 26 settimane, altri due pazienti hanno raggiunto e mantenuto nel tempo una risposta completa alla MT dovuta alla normalizzazione dell'LDH (1 paziente) e alla diminuzione della creatinina sierica (2 pazienti). La funzionalità renale, misurata mediante la velocità di filtrazione glomerulare stimata, è migliorata e si è mantenuta nel tempo durante la terapia con Soliris. Quattro dei cinque pazienti che richiedevano dialisi all'inizio dello studio hanno potuto sospendere la dialisi per tutta la durata del trattamento con Soliris e un paziente ha avuto bisogno di nuova dialisi. I pazienti hanno riferito un miglioramento della qualità della vita (QoL).

Nello studio C08-002A/B per la SEUa, le risposte al Soliris sono state simili nei pazienti con e senza mutazioni nei geni codificanti proteine che regolano il complemento.

I pazienti nello studio C08-003A/B per la SEUa hanno ricevuto Soliris per un minimo di 26 settimane. Al termine del periodo iniziale di trattamento di 26 settimane, la maggior parte dei pazienti ha continuato a ricevere Soliris mediante l'arruolamento in uno studio di estensione. Nello studio C08-003A/B per la SEUa, la durata mediana della terapia con Soliris è stata di circa 114 settimane (*range*: da 26 a 129 settimane). La Tabella 6 riassume i risultati di efficacia ottenuti nello studio C08-003A/B per la SEUa.

Nello studio C08-003 A/B per la SEUa le risposte a Soliris sono state simili nei pazienti con e senza mutazioni nei geni codificanti proteine che regolano il complemento. Una riduzione dell'attività della porzione terminale della cascata del complemento è stata osservata in tutti i pazienti dopo aver iniziato Soliris. Tutti gli endpoint di efficacia sono migliorati o si sono mantenuti in 2 anni di trattamento. La

risposta completa alla MT è stata mantenuta nel tempo da tutti i pazienti che rispondono al trattamento. Quando il trattamento è continuato per più di 26 settimane, altri sei pazienti hanno raggiunto e mantenuto nel tempo una risposta completa alla MT dovuta alla diminuzione della creatinina sierica. Nessun paziente in trattamento con Soliris ha richiesto nuova dialisi. La funzionalità renale, misurata mediante la velocità di filtrazione glomerulare stimata, è aumentata durante la terapia con Soliris.

**Tabella 6: Risultati di efficacia negli studi prospettici SEUa C08-002A/B e C08-003A/B**

Parametri	C08-002A/B N = 17		C08-003A/B N = 20	
	A 26 settimane	A 2 anni <sup>1</sup>	A 26 settimane	A 2 anni <sup>1</sup>
Normalizzazione della conta piastrinica Tutti i pazienti, n (%) (95% IC) Pazienti con basale anomalo, n/n (%)	14 (82) (57-96) 13/15, (87)	15 (88) (64-99) 13/15 (87)	18 (90) (68-99) 1/3 (33)	18 (90) (68-99) 1/3 (33)
Stato libero da evento di MT, n (%) (95% IC)	15 (88) (64-99)	15 (88) (64-99)	16 (80) (56-94)	19 (95) (75-99)
Frequenza di interventi per MT Frequenza giornaliera pre-eculizumab, mediana (min, max) Frequenza giornaliera durante trattamento con eculizumab, mediana (min, max) Valore di P	0,88 (0,04, 1,59) 0 (0, 0,31)   <i>P</i> < 0,0001	0,88 (0,04, 1,59) 0 (0, 0,31)   <i>P</i> < 0,0001	0,23 (0,05, 1,09) 0   <i>P</i> < 0,0001	0,23 (0,05, 1,09) 0   <i>P</i> < 0,0001
Miglioramento di ≥ 1 stadio dell'insufficienza renale cronica n (%) (95% IC)	10(59) (33-82)	12 (71) (44-90)	7 (35) (15-59)	12 (60) (36-81)
Variazione della eGFR mL/min/1,73 m <sup>2</sup> : mediana (range)	20 (-1, 98)	28 (3, 82)	5 (-1, 20)	11 (-42, 30)
Miglioramento della eGFR ≥15 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> : n (%) (95% IC)	8 (47) (23-72)	10 (59) (33-82)	1 (5) (0-25)	8 (40) (19-64)
Variazione di emoglobina > 20 g/L, n (%) (95% IC)	11 (65) (38-86) <sup>2</sup>	13 (76) (50-93)	9 (45) (23-68) <sup>3</sup>	13 (65) (41-85)
Normalizzazione ematologica, n (%) (95% IC)	13 (76) (50-93)	15 (88) (64-99)	18 (90) (68-99)	18 (90) (68-99)
Risposta completa alla MT, n (%) (95% IC)	11(65) (38-86)	13(76) (50-93)	5 (25) (9-49)	11(55) (32-77)

<sup>1</sup> Al cut-off dei dati (20 aprile 2012)

<sup>2</sup> Studio C08-002: 3 pazienti hanno ricevuto agenti stimolanti l'attività eritropoietica (ESA) che sono stati interrotti dopo l'inizio di eculizumab

<sup>3</sup> Studio C08-003: 8 pazienti hanno ricevuto agenti stimolanti l'attività eritropoietica (ESA) che sono stati interrotti in 3 di loro durante la terapia con eculizumab

Nello studio C10-004 per la SEUa sono stati arruolati 41 pazienti che mostravano segni di microangiopatia trombotica (MT). Per poter essere arruolati, i pazienti dovevano avere un conta piastrinica al di sotto del limite inferiore dell'intervallo di normalità (LLN), evidenza di emolisi provata da aumento della LDH sierica, e la creatinina sierica al di sopra dei limiti superiori della norma, senza necessità di dialisi cronica. L'età mediana dei pazienti era 35 anni (range: 18-80 anni). Tutti i pazienti arruolati nello studio C10-004 per la SEUa avevano un livello di ADAMTS-13 sopra il 5%. Il 51% dei pazienti presentava una mutazione nota a un fattore di regolazione del complemento o auto-anticorpi. Un totale di 35 pazienti ha ricevuto SP/IP prima di eculizumab. La Tabella 7 riassume

le principali caratteristiche cliniche e correlate alla malattia al basale dei pazienti arruolati nello studio C10-004 per la SEUa.

**Tabella 7: Caratteristiche al basale dei pazienti arruolati nello studio C10-004 per la SEUa**

<b>Parametri</b>	<b>Studio SEUa C10-004 N = 41</b>
Tempo dalla diagnosi di SEUa fino alla prima dose dello studio (mesi), mediana (min; max)	0,79 (0,03; 311)
Tempo dall'ultima manifestazione clinica di MT fino alla prima dose dello studio (mesi), mediana (min; max)	0,52 (0,03;19)
Conta piastrinica al basale ( $\times 10^9/L$ ), mediana (min; max)	125 (16; 332)
LDH al basale (U/L), mediana (min; max)	375 (131; 3318)
eGFR al basale (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> ), mediana (min; max)	10 (6; 53)

I pazienti nello studio C10-004 per la SEUa hanno ricevuto Soliris per un minimo di 26 settimane. Dopo aver concluso il periodo iniziale di trattamento di 26 settimane, la maggior parte dei pazienti ha scelto di continuare la somministrazione cronica.

Dopo l'inizio del trattamento con Soliris, sono stati osservati una riduzione dell'attività della porzione terminale della cascata del complemento e l'aumento della conta piastrinica rispetto al basale. Soliris ha ridotto i segni dell'attività di MT mediata dal complemento, come dimostra l'aumento, a 26 settimane, della conta piastrinica media rispetto al basale. Nello studio C10-004 per la SEUa, la conta piastrinica media ( $\pm$  DS) è aumentata da  $119 \pm 66 \times 10^9/L$  al basale a  $200 \pm 84 \times 10^9/L$  in una settimana; questo effetto è stato mantenuto per 26 settimane (conta piastrinica media ( $\pm$  DS) alla settimana 26:  $252 \pm 70 \times 10^9/L$ ). La funzionalità renale, misurata dalla eGFR, è migliorata durante la terapia con Soliris. Venti pazienti su 24 che necessitavano di dialisi al basale hanno potuto interrompere la dialisi durante il trattamento con Soliris. La Tabella 8 riassume i risultati di efficacia per lo studio C10-004 per la SEUa.

**Tabella 8: Risultati di efficacia per lo studio prospettico C10-004 per la SEUa**

<b>Parametri di efficacia</b>	<b>Studio C10-004 per la SEUa (N = 41) a 26 settimane</b>
Variazione nella conta piastrinica alla settimana 26 ( $10^9/L$ )	111 (-122, 362)
Normalizzazione ematologica, n (%)	36 (88)
Durata mediana della normalizzazione ematologica, settimane (range) <sup>1</sup>	46 (10, 74)
Risposta completa alla MT, n (%)	23 (56)
Durata mediana della risposta completa alla MT, settimane (range) <sup>1</sup>	42 (6, 74)
Stato libero da evento di MT, n (%)	37 (90)
95% IC	77; 97
Frequenza di intervento giornaliero per MT, mediana (range)	
Prima di eculizumab	0,63 (0, 1,38)
In trattamento con eculizumab	0 (0, 0,58)

<sup>1</sup> Al cut-off dei dati (4 settembre 2012), con durata mediana della terapia con Soliris di 50 settimane (range: da 13 a 86 settimane).

Il trattamento a lungo termine con Soliris (mediana 52 settimane, con range da 15 a 126 settimane) è stato associato ad un aumento del tasso dei miglioramenti clinicamente significativi nei pazienti adulti affetti da SEUa. Quando il trattamento con Soliris è proseguito per più di 26 settimane, tre ulteriori pazienti (63% dei pazienti totali) hanno raggiunto una risposta completa alla microangiopatia trombotica e 4 pazienti in più (98% dei pazienti totali) hanno raggiunto la normalizzazione

ematologica. All'ultima valutazione, 25 pazienti su 41 (61%) hanno raggiunto un miglioramento dell'eGFR  $\geq 15$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> rispetto al basale.

### *Miastenia Gravis generalizzata refrattaria*

I dati di 139 pazienti in due studi controllati prospettici (Studi C08-001 e ECU-MG-301) e in uno studio di estensione in aperto (Studio ECU-MG-302) sono stati utilizzati per valutare l'efficacia di Soliris nel trattamento di pazienti con MGg refrattaria.

Lo Studio ECU-MG-301 (REGAIN) è uno studio di fase 3 multicentrico, in doppio cieco, randomizzato, controllato verso placebo, della durata di 26 settimane, condotto con Soliris in pazienti che non avevano risposto a precedenti terapie ed erano rimasti sintomatici. Centodiciotto (118) dei 125 (94%) pazienti hanno completato il periodo di trattamento di 26 settimane, mentre 117 (94%) pazienti sono stati successivamente arruolati nello Studio ECU-MG-302, uno studio di estensione in aperto, multicentrico, sulla sicurezza e efficacia a lungo termine, in cui tutti i pazienti hanno ricevuto il trattamento con Soliris.

Nello Studio ECU-MG-301, i pazienti affetti da MGg con test sierologico positivo per gli anticorpi anti-AChR, classificazione clinica MGFA (Myasthenia Gravis Foundation of America) in classe da II a IV e punteggio totale MG-ADL  $\geq 6$ , sono stati randomizzati al trattamento con Soliris (n = 62) o placebo (n = 63). Tutti i pazienti inclusi nello studio erano affetti da MGg refrattaria e soddisfacevano i seguenti criteri predefiniti:

1) Mancata risposta al trattamento per almeno un anno con 2 o più terapie immunosoppressive (in associazione o in monoterapia), ad esempio pazienti che hanno continuato a manifestare problemi nelle attività della vita quotidiana nonostante le terapie immunosoppressive

#### OPPURE

2) Mancata risposta ad almeno una terapia immunosoppressiva e necessità cronica di scambio plasmatico o IVIg per il controllo dei sintomi, ad esempio pazienti che necessitano regolarmente di scambio plasmatico o IVIg per la gestione della debolezza muscolare almeno ogni 3 mesi, nell'arco dei 12 mesi precedenti.

I pazienti sono stati sottoposti a vaccinazione antimeningococcica prima di iniziare il trattamento con Soliris, o hanno ricevuto un trattamento profilattico con antibiotici appropriati fino a 2 settimane dopo la vaccinazione. Negli Studi ECU-MG-301 ed ECU-MG-302, la dose di Soliris in pazienti adulti affetti da MGg refrattaria è stata 900 mg ogni  $7 \pm 2$  giorni per 4 settimane, seguita da 1.200 mg alla Settimana  $5 \pm 2$  giorni, poi 1.200 mg ogni  $14 \pm 2$  giorni per la durata dello studio. Soliris è stato somministrato come infusione endovenosa nell'arco di 35 minuti.

La Tabella 9 presenta le caratteristiche al basale dei pazienti con MGg refrattaria arruolati nello Studio ECU-MG-301.

**Tabella 9: Dati demografici e caratteristiche dei pazienti nello Studio ECU-MG-301**

	<b>Soliris (n = 62)</b>	<b>Placebo (n = 63)</b>
<b>Età alla diagnosi di MG (anni), Media (min, max)</b>	38,0 (5,9, 70,8)	38,1 (7,7, 78,0)
<b>Sesso femminile, n (%)</b>	41 (66,1)	41 (65,1)
<b>Durata della MG (anni) Media (min, max)</b>	9,9 (1,3, 29,7)	9,2 (1,0, 33,8)
<b>Punteggio MG-ADL al basale</b>		
Media (DS)	10,5 (3,06)	9,9 (2,58)
Mediana	10,0	9,0
<b>Punteggio QMG al basale</b>		
Media (DS)	17,3 (5,10)	16,9 (5,56)
Mediana	17,0	16,0
<b>≥ 3 precedenti terapie immunosoppressive* dopo la diagnosi, n (%)</b>	31 (50,0)	34 (54,0)
<b>Numero di pazienti con precedenti esacerbazioni dopo la diagnosi, n (%)</b>	46 (74,2)	52 (82,5)
<b>Numero di pazienti con precedente crisi di MG dopo la diagnosi, n (%)</b>	13 (21,0)	10 (15,9)
<b>Eventuale precedente supporto ventilatorio dopo la diagnosi, n (%)</b>	15 (24,2)	14 (22,2)
<b>Eventuale precedente intubazione dopo la diagnosi (MGFA classe V), n (%)</b>	11 (17,7)	9 (14,3)

\*Gli immunosoppressori comprendevano, in via non esaustiva, corticosteroidi, azatioprina, micofenolato, metotrexato, ciclosporina, tacrolimus o ciclofosfamide.

L'endpoint primario per lo Studio ECU-MG-301 era la variazione rispetto al basale nel punteggio totale MG-ADL (*Activities of Daily Living Profile*, un *outcome* misurato dal paziente validato nella MGg) alla Settimana 26. L'analisi primaria dell'MG-ADL era un'ANCOVA worst-rank con un rango medio di 56,6 per Soliris e 68,3 per il placebo, sulla base di 125 pazienti in studio ( $p = 0,0698$ ).

L'endpoint secondario chiave era la variazione rispetto al basale nel punteggio totale QMG (*Quantitative MG Scoring System*, un *outcome* misurato dal medico validato nella MGg) alla Settimana 26. L'analisi primaria del QMG era un'ANCOVA worst-rank con un rango medio di 54,7 per Soliris e 70,7 per il placebo, sulla base di 125 pazienti in studio ( $p = 0,0129$ ).

I risultati di efficacia emersi dalle analisi a misure ripetute e pre-specificate degli endpoint primari e secondari sono riportati nella Tabella 10.

**Tabella 10: ECU-MG-301 Variazione dei risultati di efficacia dal basale alla Settimana 26**

<b>Endpoint di efficacia: Variazione del punteggio totale dal basale alla Settimana 26</b>	<b>Soliris (n = 62) (SEM)</b>	<b>Placebo (n = 63) (SEM)</b>	<b>Variazione con Soliris rispetto al placebo - differenza media secondo il metodo dei minimi quadrati (IC al 95%)</b>	<b>Valore p (mediante analisi a misure ripetute)</b>
<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 = errore standard della media, IC = intervallo di confidenza; MGC = Myasthenia Gravis Composite, MG-QoL15 = Myasthenia Gravis Quality of Life 15

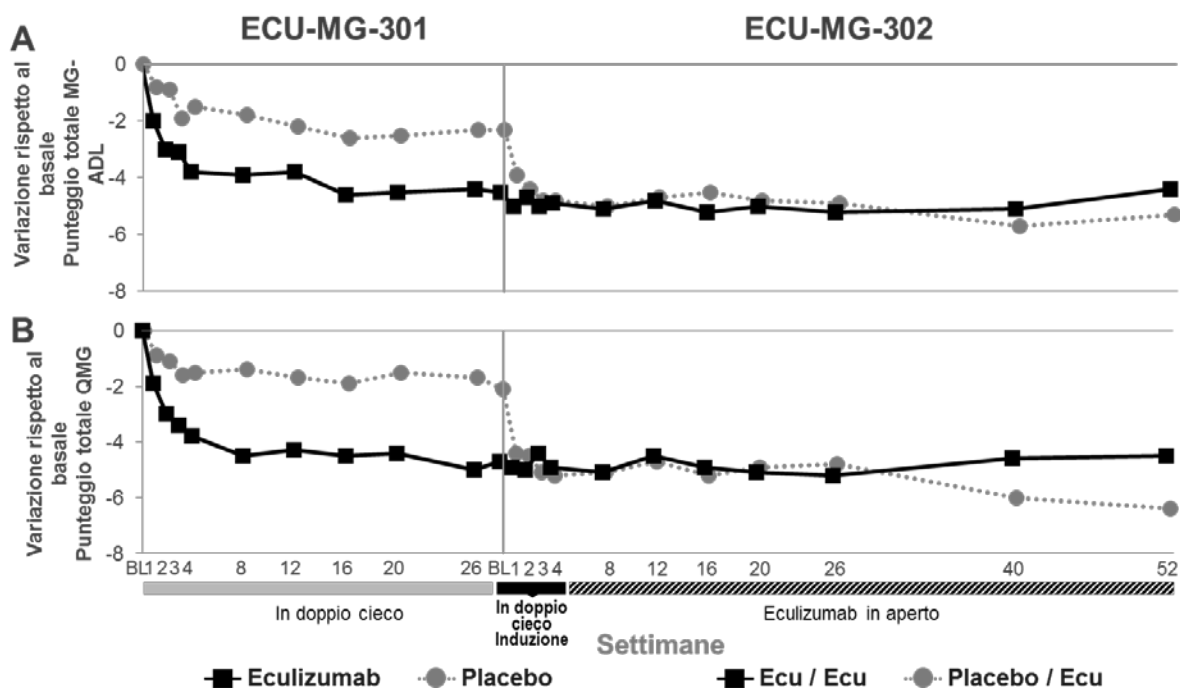
Nello Studio ECU-MG-301, la risposta clinica nel punteggio totale MG-ADL è stata definita come il miglioramento di almeno 3 punti. La percentuale di responder clinici alla Settimana 26 senza terapia di salvataggio è stata del 59,7% con Soliris rispetto al 39,7% con il placebo ( $p = 0,0229$ ). Nello Studio ECU-MG-301, la risposta clinica nel punteggio totale QMG è stata definita come il miglioramento di almeno 5 punti. La percentuale di responder clinici alla Settimana 26 senza terapia di salvataggio è stata del 45,2% con Soliris rispetto al 19% con il placebo ( $p = 0,0018$ ).

La Tabella 11 presenta una panoramica dei pazienti che hanno riferito un peggioramento clinico e dei pazienti che hanno richiesto terapia di salvataggio nell'arco delle 26 settimane.

**Tabella 11: Peggioramento clinico e terapia di salvataggio in ECU-MG-301**

<b>Variabile</b>	<b>Statistic a</b>	<b>Placebo (N = 63)</b>	<b>Soliris (N = 62)</b>
Numero totale di pazienti che hanno riferito un peggioramento clinico	n (%)	15 (23,8)	6 (9,7)
Numero totale di pazienti che hanno richiesto terapia di salvataggio	n (%)	12 (19,0)	6 (9,7)

Dei 125 pazienti arruolati nello studio ECU-MG-301, 117 pazienti sono stati successivamente arruolati in uno studio di estensione a lungo termine (Studio ECU-MG-302), in cui tutti hanno ricevuto il trattamento con Soliris. I pazienti trattati in precedenza con Soliris nello Studio ECU-MG-301 hanno continuato a mostrare un effetto mantenuto nel tempo in tutte le misure (MG-ADL, QMG, MGC e MG-QoL15) nell'arco di ulteriori 52 settimane di trattamento con Soliris. La Figura 1 presenta la variazione rispetto al basale sia in MG-ADL (A) sia in QMG (B) dopo 26 settimane di trattamento nello Studio ECU-MG-301 e dopo 52 settimane di trattamento nello Studio ECU-MG-302.



**Figura 1: Variazioni medie rispetto al basale in MG-ADL (1A) e QMG (1B) nell'arco degli Studi ECU-MG-301 e ECU-MG-302**

Ventidue (22) (17,6%) pazienti con MGg refrattaria anziani (> 65 anni di età) sono stati trattati con Soliris negli studi clinici. Non sono state osservate differenze sostanziali nella sicurezza e nell'efficacia correlate all'età.

#### Popolazione pediatrica

##### *Emoglobinuria parossistica notturna*

Nello studio M07-005 un totale di 7 pazienti pediatrici affetti da EPN, con un peso medio di 57,2 kg (*range*: 48,6-69,8 kg) e di età compresa fra gli 11 e i 17 anni (età mediana: 15,6 anni), ha ricevuto Soliris.

Il trattamento con eculizumab al regime posologico proposto nella popolazione pediatrica è stato associato a una riduzione dell'emolisi intravascolare, misurata dal livello sierico di LDH. Ha inoltre portato a una considerevole diminuzione o eliminazione delle trasfusioni di sangue ed ha determinato una tendenza verso un miglioramento complessivo delle funzioni generali. L'efficacia del trattamento con eculizumab in pazienti pediatrici affetti da EPN sembra essere sovrapponibile a quella osservata in pazienti adulti affetti da EPN arruolati negli studi pivotal EPN (C04-001 e C04-002) (Tabella 3 e 12).

**Tabella 12: Risultati di efficacia nello studio pediatrico EPN M07-005**

	Media (DS)	Valore P	
		Wilcoxon Signed Rank	T-test appaiato
Variazione dal basale a 12 settimane del valore LDH (U/L)	-771 (914)	0,0156	0,0336
AUC di LDH (U/L per giorno)	-60634 (72916)	0,0156	0,0350
Variazione dal basale a 12 settimane di emoglobina plasmatica libera (mg/dL)	-10,3 (21,13)	0,2188	0,1232
Variazione dal basale delle dimensioni del clone RBC tipo III (Percentuale di cellule aberranti)	1,80 (358,1)		
Variazione dal basale a 12 settimane del PedsQL™4.0 Generic Core scale (pazienti)	10,5 (6,66)	0,1250	0,0256
Variazione dal basale a 12 settimane del PedsQL™4.0 Generic Core scale (genitori)	11,3 (8,5)	0,2500	0,0737
Variazione dal basale a 12 settimane del PedsQL™ Multidimensional Fatigue (pazienti)	0,8 (21,39)	0,6250	0,4687
Variazione dal basale a 12 settimane del PedsQL™ Multidimensional Fatigue (genitori)	5,5 (0,71)	0,5000	0,0289

*Sindrome emolitico uremica atipica*

Nello studio C09-001r per la SEUa un totale di 15 pazienti pediatriche (di età compresa tra i 2 mesi e i 12 anni) ha ricevuto Soliris. Il 47% dei pazienti presentava una mutazione a un fattore di regolazione del complemento identificato o auto-anticorpi. Il tempo mediano trascorso dalla diagnosi di SEUa alla prima dose di Soliris è stato di 14 settimane (*range*: da < 1 a 110 mesi). Il tempo mediano trascorso dall'ultima manifestazione clinica di microangiopatia trombotica alla prima dose di Soliris è stato di 1 mese (*range*: da < 1 a 16 mesi). La durata mediana della terapia con Soliris è stata di 16 settimane (*range*: da 4 a 70 settimane) per i bambini < di 2 anni (n = 5) e di 31 settimane (*range*: da 19 a 63 settimane) per i bambini dai 2 a < di 12 anni (n = 10).

Complessivamente i risultati di efficacia per questi pazienti pediatriche sono sembrati coerenti con quelli osservati nei pazienti arruolati negli studi pivotal C08-002 e C08-003 per la SEUa (Tabella 6). Nessun paziente pediatrico in trattamento con Soliris ha richiesto nuova dialisi.

**Tabella 13: Risultati di efficacia in pazienti pediatriche arruolati nello studio C09-001r**

Parametri di efficacia	< di 2 anni (n = 5)	da 2 a < di 12 anni (n = 10)	< di 12 anni (n = 15)
Pazienti con normalizzazione della conta piastrinica, n (%)	4 (80)	10 (100)	14 (93)
Risposta completa alla MT, n (%)	2(40)	5(50)	7(50)
Frequenza giornaliera di interventi per MT, mediana (range)			
Pre-eculizumab	1 (0, 2)	< 1 (0,07, 1,46)	< 1 (0, 2)
Con eculizumab	< 1 (0, < 1)	0 (0, < 1)	0 (0, < 1)
Pazienti con eGFR migliorata $\geq 15$ mL/min/1,73 m <sup>2</sup> , n (%)	2 (40)	6 (60)	8 (53)

Nei pazienti pediatriche con una più corta durata dell'ultima manifestazione clinica grave di microangiopatia trombotica (MT) prima di eculizumab, ci sono stati un controllo della MT e un miglioramento della funzionalità renale mediante il trattamento con eculizumab (Tabella 13).



Nei pazienti pediatrici con una più lunga durata dell'ultima manifestazione clinica grave di MT prima dell'inizio della terapia, il trattamento con eculizumab ha determinato un controllo della MT. Comunque la funzionalità renale non è cambiata a causa di un danno renale pregresso irreversibile (Tabella 14).

**Tabella 14: Risultati di efficacia in pazienti pediatrici arruolati nello studio C09-001r rispetto alla durata dell'ultima manifestazione clinica grave di microangiopatia trombotica (MT)**

	Durata dell'ultima manifestazione clinica grave di MT	
	< di 2 mesi N=10 (%)	> di 2 mesi N=5 (%)
Normalizzazione della conta piastrinica	9 (90)	5 (100)
Stato libero da evento di MT	8 (80)	3 (60)
Risposta completa alla MT	7 (70)	0
eGFR migliorata $\geq 15$ mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	7(70)	0*

\*Un paziente ha ottenuto il miglioramento della eGFR dopo trapianto renale

Un totale di 22 pazienti pediatrici ed adolescenti (di età compresa tra 5 mesi e 17 anni) ha ricevuto Soliris nello studio C10-003 per la SEUa.

Nello studio C10-003, i pazienti arruolati dovevano avere una conta piastrinica al di sotto del limite inferiore dell'intervallo di normalità (LLN), evidenza di emolisi provata da aumento della LDH sierica al di sopra dei limiti di normalità e livelli sierici di creatinina  $\geq 97$  percentile per età senza necessità di dialisi cronica. L'età mediana dei pazienti era 6,5 anni (range: da 5 mesi a 17 anni). I pazienti arruolati nello studio C10-003 per la SEUa avevano un livello di ADAMTS-13 sopra il 5%. Il 50% dei pazienti presentava una mutazione nota di un fattore di regolazione del complemento o auto-anticorpi. Un totale di 10 pazienti ha ricevuto SP/IP prima di eculizumab. La Tabella 15 riassume le principali caratteristiche cliniche e correlate alla malattia al basale dei pazienti arruolati nello studio C10-003 per la SEUa.

**Tabella 15: Caratteristiche al basale dei pazienti pediatrici e adolescenti arruolati nello studio C10-003 per la SEUa**

Parametri	Da 1 mese a < 12 anni (N = 18)	Tutti i pazienti (N = 22)
Tempo dalla diagnosi di SEUa fino alla prima dose dello studio (mesi), mediana (min; max)	0,51 (0,03; 58)	0,56 (0,03;191)
Tempo dall'ultima manifestazione clinica di MT fino alla prima dose dello studio (mesi), mediana (min; max)	0,23 (0,03; 4)	0,20 (0,03;4)
Conta piastrinica al basale ( $\times 10^9/L$ ), mediana (min; max)	110 (19;146)	91 (19;146)
LDH al basale (U/L), mediana (min; max)	1510 (282;7164)	1244 (282;7164)
eGFR al basale (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> ), mediana (min; max)	22 (10; 105)	22 (10; 105)

I pazienti nello studio C10-003 per la SEUa hanno ricevuto Soliris per un minimo di 26 settimane. Dopo aver concluso il periodo iniziale di trattamento di 26 settimane, la maggior parte dei pazienti ha scelto di continuare la somministrazione cronica. È stata osservata una riduzione dell'attività della porzione terminale della cascata del complemento in tutti i pazienti dopo l'inizio del trattamento con Soliris. Soliris ha ridotto i segni dell'attività di MT mediata dal complemento, come dimostrato dall'aumento della conta piastrinica media dal basale a 26 settimane. La conta piastrinica media ( $\pm$  DS) è aumentata da  $88 \pm 42 \times 10^9/L$  al basale a  $281 \pm 123 \times 10^9/L$  in una settimana; questo effetto è stato mantenuto per 26 settimane (conta piastrinica media ( $\pm$  DS) alla settimana 26:  $293 \pm 106 \times 10^9/L$ ). La funzionalità renale, misurata dalla eGFR, è migliorata durante la terapia con Soliris. Al 15°giorno

dall'inizio del trattamento con eculizumab, nove pazienti su 11 che necessitavano di dialisi al basale non ne avevano più bisogno. Le risposte sono state simili in tutte le età da 5 mesi a 17 anni. Nello studio C10-003 per la SEUa, le risposte a Soliris erano simili nei pazienti con e senza mutazioni nei geni che codificano le proteine del fattore di regolazione del complemento o con auto-anticorpi contro il fattore H.

La Tabella 16 riassume i risultati di efficacia per lo studio C10-003 per la SEUa.

**Tabella 16: Risultati di efficacia per lo studio prospettico C10-003 per la SEUa**

<b>Parametri di efficacia</b>	<b>1 mese a &lt; 12 anni (N = 18) A 26 settimane</b>	<b>Tutti i pazienti (N = 22) A 26 settimane</b>
Normalizzazione ematologica completa, n (%)	14 (78)	18 (82)
Durata mediana della normalizzazione ematologica completa, settimane (range) <sup>1</sup>	35 (13, 78)	35 (13, 78)
Risposta completa alla MT, n (%)	11 (61)	14 (64)
Durata mediana della risposta completa alla MT, settimane (range) <sup>1</sup>	40 (13, 78)	37 (13, 78)
Stato libero da evento di MT, n (%)	17 (94)	21 (96)
95% IC	NA	77; 99
Frequenza giornaliera di interventi per MT, mediana (range)		
Pre- eculizumab, mediana	NA	0,4 (0, 1,7)
Con eculizumab, mediana	NA	0 (0, 1,01)
eGFR migliorata $\geq 15$ mL/min/1,73•m <sup>2</sup> , n (%)	16 (89)	19 (86)
Variazione di eGFR ( $\geq 15$ mL/min/1,73•m <sup>2</sup> ) a 26 settimane, mediana (range)	64 (0,146)	58 (0, 146)
Miglioramento di $\geq 1$ stadio dell'insufficienza renale cronica, n (%)	14/16 (88)	17/20 (85)
Stato libero da evento di SP/IP, n (%)	16 (89)	20 (91)
Stato libero da evento di nuova dialisi, n (%)	18 (100)	22 (100)
95% IC	NA	85;100

<sup>1</sup> Al cut-off dei dati (12 ottobre 2012) con durata mediana della terapia con Soliris di 44 settimane (range: da 1 dose a 88 settimane)

Il trattamento a lungo termine con Soliris (mediana 55 settimane, con range da 1 giorno a 107 settimane) è stato associato ad un aumento del tasso dei miglioramenti clinicamente significativi nei pazienti pediatrici e adolescenti affetti da SEUa. Quando il trattamento con Soliris è proseguito per più di 26 settimane, un ulteriore paziente (68% dei pazienti totali) ha raggiunto una risposta completa alla microangiopatia trombotica e due pazienti in più (91% dei pazienti totali) hanno raggiunto la normalizzazione ematologica. All'ultima valutazione, 19 pazienti su 22 (86%) hanno raggiunto un miglioramento dell'eGFR  $\geq 15$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> rispetto al basale. Nessun paziente ha avuto bisogno di una nuova dialisi durante il trattamento con Soliris.

#### *Miastenia gravis generalizzata refrattaria*

Soliris non è stato valutato in pazienti pediatrici con MGg refrattaria.

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Soliris in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento della MGg refrattaria (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Farmacocinetica e Metabolismo del Farmaco

#### Biotrasformazione

Gli anticorpi umani subiscono una digestione intracellulare nelle cellule del sistema reticoloendoteliale. Eculizumab contiene soltanto aminoacidi presenti in natura e non ha metaboliti attivi noti. Gli anticorpi umani vengono catabolizzati prevalentemente dagli enzimi lisosomiali in piccoli peptidi e aminoacidi.

#### Eliminazione

Non sono stati condotti studi specifici per valutare le vie di escrezione/eliminazione epatica, renale, polmonare o gastroenterica di Soliris. Gli anticorpi non vengono escreti nei reni normali e sono esclusi dalla filtrazione a causa delle loro dimensioni.

#### Parametri farmacocinetici

In 40 pazienti con EPN, è stato utilizzato un modello monocompartimentale per calcolare i parametri farmacocinetici dopo dosi multiple. La clearance media era di  $0,31 \pm 0,12$  mL/h/kg, il volume di distribuzione medio era di  $110,3 \pm 17,9$  mL/kg e l'emivita di eliminazione media era di  $11,3 \pm 3,4$  giorni. Sulla base di questi parametri, l'inizio dello steady state è prevedibile approssimativamente a 49-56 giorni.

Nei pazienti con EPN, l'attività farmacodinamica correla direttamente con le concentrazioni sieriche di eculizumab e il mantenimento dei livelli di picco al di sopra di  $\geq 35$  microgrammi/mL consente un blocco sostanzialmente completo dell'attività emolitica nella maggior parte dei pazienti con EPN.

È stata condotta una seconda analisi farmacocinetica (PK) di popolazione con un modello monocompartimentale standard sui dati farmacocinetici dopo dosi multiple a 37 pazienti affetti da SEUa sottoposti a regime terapeutico raccomandato con Soliris negli studi C08-002A/B e C08-003A/B. In questo modello, la clearance di Soliris per un paziente tipico affetto da SEUa del peso di 70 kg è stata di 0,0139L/ora e il volume di distribuzione 5,6 L. L'emivita di eliminazione è stata 297 ore (circa 12,4 giorni).

Il secondo modello farmacocinetico di popolazione è stato applicato ai dati farmacocinetici di dosi multiple di 22 pazienti pediatrici con SEUa trattati con la dose raccomandata di Soliris nello studio C10-003 per la SEUa. La clearance e il volume di distribuzione di Soliris dipendono dal peso, ciò costituisce la base per un dosaggio dipendente dal peso nei pazienti pediatrici (vedere paragrafo 4.2). I valori di clearance di Soliris nei pazienti pediatrici con SEUa sono stati 10,4, 5,3 e 2,2 mL/h con peso corporeo rispettivamente di 70, 30 e 10 kg, e i valori corrispondenti del volume di distribuzione sono stati 5,23, 2,76 e 1,21 L rispettivamente. La corrispondente emivita di eliminazione è rimasta quasi invariata in un range fra 349 e 378 ore (circa 14,5-15,8 giorni).

La clearance e l'emivita di eculizumab sono stati valutati anche durante gli interventi di scambio plasmatico. Lo scambio plasmatico ha comportato un calo di circa il 50% delle concentrazioni di eculizumab dopo un trattamento della durata di 1 ora con riduzione dell'emivita di eliminazione di eculizumab a 1,3 ore.

Si consiglia una dose supplementare quando Soliris viene somministrato a pazienti affetti da SEUa sottoposti a infusione plasmatica o scambio plasmatico (vedere paragrafo 4.2).

Tutti i pazienti SEUa trattati con Soliris, in accordo alla posologia indicata, hanno dimostrato una riduzione rapida e mantenuta nel tempo dell'attività della porzione terminale della cascata del complemento. Nei pazienti con SEUa, l'attività farmacodinamica correla direttamente con le concentrazioni sieriche di eculizumab e il mantenimento dei livelli minimi al di sopra di 50-100 microgrammi/mL consente un blocco sostanzialmente completo dell'attività della porzione terminale della cascata del complemento in tutti i pazienti con SEUa.

I parametri farmacocinetici osservati nella popolazione con MGg refrattaria sono coerenti con quanto osservato nelle popolazioni con EPN e SEUa.

L'attività farmacodinamica misurata da concentrazioni di C5 libero  $< 0,5 \mu\text{g/mL}$  è correlata al blocco essenzialmente completo dell'attività della porzione terminale della cascata del complemento nei pazienti con EPN, SEUa e MGg refrattaria.

### Popolazioni speciali

#### EPN e MGg refrattaria

Non sono stati condotti studi dedicati alla valutazione della farmacocinetica di Soliris in popolazioni speciali di pazienti affetti da EPN o MGg refrattaria identificate per sesso, etnia, età (geriatrica) o presenza di compromissione renale o epatica.

#### Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di eculizumab è stata valutata nello Studio M07-005 che includeva 7 pazienti pediatrici affetti da EPN (di età compresa fra 11 anni e 18 anni non compiuti).

Il peso è stato una covariata significativa che ha determinato una più bassa clearance di eculizumab (0,0105 L/h) nei pazienti adolescenti. Il dosaggio per i pazienti pediatrici di peso inferiore ai 40 kg è basato sui pazienti pediatrici con SEUa.

#### SEUa

La farmacocinetica di Soliris è stata studiata in pazienti affetti da SEUa con vari gradi di compromissione renale e di età differenti. Non sono state osservate differenze nei parametri farmacocinetici rilevati in queste subpopolazioni di pazienti con SEUa.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

La specificità di eculizumab per il C5 sierico umano è stata valutata in due studi *in vitro*.

La cross-reattività tissutale di eculizumab è stata stabilita valutando il legame a un pannello di 38 tessuti umani. L'espressione del C5 nel pannello di tessuti umani esaminato in questo studio è coerente con i dati pubblicati relativi all'espressione del C5, dato che il C5 stesso è stato rilevato nel muscolo liscio, nel muscolo striato e nell'epitelio tubulare prossimale renale. Non è stata osservata nessuna cross-reattività tissutale inattesa.

Non sono stati effettuati studi sulla riproduzione animale con eculizumab a causa dell'assenza di attività farmacologica in specie diverse dall'uomo.

In uno studio di tossicità di 26 settimane effettuato su topi con un anticorpo surrogato contro il C5 murino la terapia non ha influenzato nessuno dei parametri di tossicità esaminati. L'attività emolitica durante il corso dello studio è stata effettivamente bloccata nei topi maschi e femmine.

Negli studi di tossicologia riproduttiva sui topi con un anticorpo surrogato inibitore della porzione terminale della cascata del complemento, utilizzato per valutare la sicurezza del blocco di C5 sulla riproduzione, non sono stati osservati chiari effetti correlati al trattamento o effetti avversi. Questi studi includevano la valutazione della fertilità, dello stadio iniziale dello sviluppo embrionale, della tossicità sullo sviluppo e dello sviluppo prenatale e postnatale.

Quando si è verificata l'esposizione materna all'anticorpo durante l'organogenesi, su una prole di 230 animali nati da madri esposte a una dose anticorpale maggiore (circa 4 volte la dose di Soliris raccomandata nell'uomo, calcolata in base a un confronto del peso corporeo) si sono osservati due casi di displasia retinica e un caso di ernia ombelicale; l'esposizione, tuttavia, non ha accresciuto il numero degli aborti o delle morti neonatali.

Non sono stati condotti studi animali per valutare il potenziale genotossico e cancerogeno di eculizumab.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio fosfato, monobasico  
Sodio fosfato, dibasico  
Sodio cloruro  
Polisorbato 80  
Acqua per preparazioni iniettabili

### 6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

### 6.3 Periodo di validità

30 mesi.

Usare immediatamente il medicinale dopo la diluizione. È stata tuttavia dimostrata stabilità chimica e fisica per 24 ore a 2°C-8°C.

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

I flaconcini di Soliris nella confezione originale possono essere tolti dal frigorifero **per una sola volta per un massimo di 3 giorni**. Alla fine di questo periodo il prodotto può essere rimesso in frigorifero. Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione vedere paragrafo 6.3.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino da 30 mL di concentrato (vetro tipo I) con tappo (gomma butilica, siliconato) e un sigillo (alluminio) con cappuccio a strappo (polipropilene).

Confezione da un flaconcino.

### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Prima della somministrazione, la soluzione di Soliris deve essere osservata per evidenziare materiale particolato o alterazioni della colorazione.

#### *Istruzioni:*

La ricostituzione e la diluizione devono essere eseguite in conformità con le norme di buona pratica, in particolare nel rispetto dell'asepsi.

Estrarre l'intera quantità di Soliris dai/l flaconcini/o utilizzando una siringa sterile.

Trasferire la dose raccomandata in una sacca da infusione.

Diluire Soliris fino alla concentrazione finale di 5 mg/mL aggiungendo alla sacca d'infusione una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9 %), una soluzione iniettabile di sodio cloruro 4,5 mg/mL (0,45%) o 5% di destrosio in acqua, come diluente.

Il volume finale di soluzione diluita a 5 mg/mL è di 60 mL per dosi da 300 mg, 120 mL per dosi da 600 mg, 180 mL per dosi da 900 mg e 240 mL per dosi da 1.200 mg. La soluzione deve essere limpida e incolore.

Agitare delicatamente la sacca di infusione contenente la soluzione diluita per permettere una miscelazione accurata di medicinale e diluente.

La soluzione diluita deve essere lasciata scaldare a temperatura ambiente prima della somministrazione esponendola all'aria ambientale.

Eliminare qualsiasi porzione non utilizzata rimasta nel flaconcino, poiché il medicinale non contiene conservanti.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/07/393/001

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 20 giugno 2007

Data del rinnovo più recente: 18 giugno 2012

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Data:

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO  
E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO  
DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E  
UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI  
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN  
COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO  
SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

**A. PRODUTTORE(I) DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo dei produttori del principio attivo biologico

Lonza Biologics, plc.  
228 Bath Road  
Slough  
Berkshire SL1 4DX  
Regno Unito

Alexion Rhode Island Manufacturing Facility (ARIMF)  
100 Technology Way  
Smithfield, Rhode Island 02917  
U.S.A.

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

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

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

Almac Pharma Services  
22 Seagoe Industrial Estate  
Craigavon BT63 5QD  
Regno Unito

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

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

**B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).



## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

### **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

### **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

### **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare con ciascuna Autorità Nazionale Competente i dettagli di un sistema di distribuzione controllato del farmaco e il materiale educativo compresa la scheda di sicurezza del paziente ed è tenuto ad attuare tali programmi a livello nazionale per garantire che:

1. Tutti gli operatori sanitari che possano prescrivere eculizumab ricevano il materiale educativo adeguato.
2. Tutti i pazienti trattati con eculizumab ricevano una scheda di sicurezza dei pazienti.
3. La distribuzione del farmaco sia possibile soltanto dopo aver ricevuto conferma scritta che il paziente ha ricevuto o riceverà la vaccinazione anti-meningococcica e/o profilassi antibiotica.
4. I promemoria delle vaccinazioni vengano inviati ai medici prescrittori.

Il materiale educativo deve essere concordato con l'Autorità Nazionale Competente e deve contenere quanto segue:

- Riassunto delle caratteristiche del prodotto
- Guide per il medico alla prescrizione
- Opuscoli informativi per il paziente/ chi si occupa dell'assistenza al paziente.
- Scheda di sicurezza del paziente

Le guide per il medico alla prescrizione devono contenere indicazioni specifiche e le seguenti informazioni fondamentali:

- Il trattamento con eculizumab aumenta il rischio di infezione grave e sepsi, soprattutto da *Neisseria meningitidis* e altre specie di *Neisseria*, compresa la gonorrea disseminata.

- Tutti i pazienti devono essere monitorati per verificare la comparsa di segni di infezione meningococcica.
- La necessità per i pazienti di essere vaccinati contro *Neisseria meningitidis* due settimane prima di ricevere eculizumab e/o di ricevere profilassi antibiotica.
- L'obbligo di vaccinare i bambini contro le infezioni da pneumococco e da *Haemophilus influenzae* prima del trattamento con eculizumab.
- C'è un importante rischio di infezione da *Aspergillus* nei pazienti trattati con eculizumab. Si deve consigliare agli operatori sanitari di prestare attenzione ai fattori di rischio e ai segni e sintomi dell'infezione da *Aspergillus*. Si devono includere consigli pratici per mitigare il rischio.
- Il rischio di reazioni all'infusione compresa l'anafilassi e i consigli sul monitoraggio post-infusione.
- Il rischio di sviluppare anticorpi contro eculizumab.
- Il rischio di grave emolisi dopo la sospensione e il posticipo della somministrazione di eculizumab, i relativi parametri, il monitoraggio richiesto post-trattamento e la gestione proposta (solo EPN).
- Il rischio di gravi complicanze da microangiopatia trombotica a seguito dell'interruzione e posticipo della somministrazione di eculizumab, i relativi segni e sintomi, il monitoraggio e la gestione (solo SEUa).
- Rischio di sostanziale esacerbazione della malattia o recidiva dopo l'interruzione di eculizumab (solo MGg refrattaria).
- La necessità di spiegare e di garantire che i pazienti/chi si occupa dell'assistenza al paziente comprendano:
  - i rischi del trattamento con eculizumab
  - i segni e sintomi di sepsi/infezione grave e quali azioni intraprendere
  - le guide per il paziente/chi si occupa dell'assistenza al paziente e i loro contenuti
  - la necessità di avere con sé la scheda di sicurezza del paziente e di comunicare a ogni operatore sanitario che il paziente è in trattamento con eculizumab
  - la necessità di vaccinazioni/profilassi antibiotica
  - l'arruolamento nei registri.
- Informazioni dettagliate sui registri EPN e SEUa e come arruolare i pazienti.

Le guide per i pazienti/chi si occupa dell'assistenza al paziente devono contenere indicazioni specifiche e le seguenti informazioni fondamentali:

- Il trattamento con eculizumab aumenta il rischio d'infezioni gravi, in particolare da *Neisseriameningitidis* e altre specie di *Neisseria*, compresa la gonorrea disseminata.
- Segni e sintomi di infezione grave e la necessità di ricorrere a cure mediche urgenti.
- La scheda di sicurezza del paziente e la necessità di portarla con sé e comunicare a ogni operatore sanitario che il paziente è in trattamento con eculizumab.
- L'importanza della vaccinazione anti-meningococcica prima del trattamento con eculizumab e/o di ricevere profilassi antibiotica.
- La necessità che i bambini siano vaccinati contro pneumococco e *Haemophilus influenzae* prima del trattamento con eculizumab.
- Il rischio di reazioni all'infusione con eculizumab compresa l'anafilassi e la necessità di un monitoraggio clinico post-infusione.
- Il rischio di gravi complicanze da microangiopatia trombotica (in SEUa) a seguito di sospensione/posticipo delle somministrazioni di eculizumab, i relativi segni e sintomi e la raccomandazione di consultare il medico prima di interrompere/posticipare le somministrazioni di eculizumab.
- Il rischio di emolisi grave (in EPN) in seguito alla sospensione/posticipo delle somministrazioni di eculizumab, i relativi segni e sintomi e la raccomandazione di consultare il medico prima di interrompere/posticipare le somministrazioni di eculizumab.
- Rischio di sostanziale esacerbazione della malattia o recidiva (nella MGg refrattaria) in seguito all'interruzione/rinvio delle somministrazioni di eculizumab e raccomandazione di consultare il medico prescrittore prima di interrompere/rimandare le somministrazioni di eculizumab.

- L'arruolamento nei registri EPN e SEUa.

La scheda di sicurezza del paziente deve contenere:

- I segni e i sintomi di infezione e sepsi.
- L'avvertimento di rivolgersi immediatamente all'assistenza medica in caso di comparsa di quanto indicato sopra.
- L'informazione che il paziente sta ricevendo eculizumab.
- I recapiti di dove si può rivolgere un operatore sanitario per ricevere ulteriori informazioni.

*Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve inviare annualmente ai medici o ai farmacisti che hanno prescritto e dispensato eculizumab un promemoria in modo che il medico/farmacista controlli se è necessario rivaccinare contro *Neisseria meningitidis* i suoi pazienti in trattamento con eculizumab.*

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

### **Etichetta esterna**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Soliris 300 mg concentrato per soluzione per infusione  
Eculizumab

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Un flaconcino da 30 mL contiene 300 mg di eculizumab (10 mg/mL)

Eculizumab è un anticorpo monoclonale IgG<sub>2/4k</sub> umanizzato prodotto con la tecnologia del DNA ricombinante dalla linea cellulare NS0.

Dopo la diluizione la concentrazione finale della soluzione per infusione è 5 mg/mL.

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Sodio cloruro, sodio fosfato dibasico, sodio fosfato monobasico, polisorbato 80 e acqua per preparazioni iniettabili.

Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Concentrato per soluzione per infusione  
1 flaconcino da 30 mL (10 mg/mL)

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso endovenoso.  
Diluire prima dell'uso.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

Dopo la diluizione, usare il medicinale entro 24 ore.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

L'eventuale prodotto non utilizzato o il materiale di scarto deve essere smaltito in conformità alla normativa locale vigente.

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Alexion Europe SAS

1-15, avenue Edouard Belin

92500 Rueil-Malmaison

Francia

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/07/393/001

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC:  
SN:  
NN:



**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI**

**Flaconcino monouso di vetro tipo I**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Soliris 300 mg concentrato per soluzione per infusione  
Eculizumab  
Uso endovenoso

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

Diluire prima dell'uso.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

30 mL (10 mg/mL)

**6. ALTRO**

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore**

### **Soliris 300 mg concentrato per soluzione per infusione**

Eculizumab

**Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio**

1. Cos'è Soliris e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Soliris
3. Come usare Soliris
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Soliris
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Cos'è Soliris e a cosa serve**

##### **Cos'è Soliris**

Soliris contiene il principio attivo eculizumab e appartiene a una classe di medicinali denominati anticorpi monoclonali. Eculizumab si lega a una specifica proteina presente nell'organismo, che causa infiammazione, e ne inibisce l'azione evitando in questo modo che specifici sistemi del corpo attacchino e distruggano le cellule vulnerabili del sangue.

##### **A cosa serve Soliris**

##### **Emoglobinuria parossistica notturna**

Soliris è utilizzato per trattare i pazienti adulti e pediatrici affetti da una malattia che colpisce il sangue, chiamata emoglobinuria parossistica notturna (EPN). Nei pazienti affetti da EPN, i globuli rossi possono essere distrutti; ciò provoca una diminuzione del numero di globuli rossi (anemia), stanchezza, difficoltà funzionali, dolore, urine scure, dispnea (difficoltà della respirazione) e coaguli di sangue. Eculizumab può bloccare la risposta infiammatoria dell'organismo e la sua capacità di aggredire e distruggere i propri globuli rossi EPN vulnerabili.

##### **Sindrome emolitico uremica atipica**

Soliris è anche utilizzato per il trattamento di pazienti adulti e pediatrici affetti da una malattia che colpisce il sangue e il sistema renale chiamata sindrome emolitico uremica atipica (SEUa). Nei pazienti affetti da SEUa, i reni, i globuli rossi e le piastrine possono essere infiammati; ciò provoca una diminuzione delle piastrine e dei globuli rossi (piastrinopenia e anemia), riduzione o perdita della funzionalità renale, coaguli di sangue, stanchezza e difficoltà funzionali. Eculizumab è in grado di bloccare la risposta infiammatoria dell'organismo e la sua capacità di aggredire e distruggere le proprie cellule vulnerabili del sangue e renali.

##### **Miastenia gravis generalizzata refrattaria**

Soliris è utilizzato anche per il trattamento di pazienti adulti affetti da un tipo di malattia che colpisce i muscoli, chiamata Miastenia Gravis generalizzata (MGg). Nei pazienti con MGg, i muscoli possono

essere attaccati e danneggiati dal sistema immunitario e ciò può comportare profonda debolezza muscolare, compromissione della mobilità, affanno, affaticamento estremo, rischio di aspirazione e notevole compromissione delle attività della vita quotidiana. Soliris è in grado di bloccare la risposta infiammatoria dell'organismo e la sua capacità di attaccare e distruggere i muscoli, per migliorare la contrazione muscolare, riducendo così i sintomi della malattia e il suo impatto sulle attività della vita quotidiana. Soliris è specificamente indicato per i pazienti che rimangono sintomatici nonostante il trattamento con altre terapie per la MG esistenti.

## 2. Cosa deve sapere prima di usare Soliris

### Non usi Soliris

- se è allergico a eculizumab, alle proteine derivate da prodotti del topo, ad altri anticorpi monoclonali o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6);
- se non è stato vaccinato contro l'infezione meningococcica (o se non assume antibiotici per ridurre il rischio di infezione per due settimane dopo essere stato vaccinato);
- se è affetto da infezione meningococcica.

### Avvertenze e precauzioni

#### Allerta sull'infezione meningococcica e sulle altre infezioni da *Neisseria*

La terapia con Soliris può ridurre la resistenza naturale alle infezioni, soprattutto nei confronti di alcuni microrganismi che causano l'infezione meningococcica (grave infezione del rivestimento del cervello e sepsi) e altre infezioni da *Neisseria*, compresa la gonorrea disseminata.

Si rivolga al medico prima di prendere Soliris per accertarsi di effettuare la vaccinazione contro *Neisseria meningitidis*, un organismo che causa l'infezione meningococcica, almeno 2 settimane prima di iniziare il trattamento o di assumere antibiotici per ridurre il rischio di infezione per due settimane dopo essere stato vaccinato. Verifichi che la sua vaccinazione contro l'infezione meningococcica non sia scaduta. Deve sapere, tuttavia, che la vaccinazione può non prevenire questo tipo di infezione. In accordo con le raccomandazioni nazionali, il medico può ritenere necessario adottare misure aggiuntive per prevenire l'infezione.

Se è a rischio di gonorrea, chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

#### Sintomi di infezione meningococcica

Data l'importanza di identificare e trattare rapidamente alcuni tipi di infezione nei pazienti trattati con Soliris, le sarà fornita una scheda da portare con sé che elenca specifici sintomi a cui prestare attenzione. Questa scheda si chiama: "Scheda di sicurezza del paziente".

Se soffre di uno dei seguenti sintomi, deve immediatamente chiamare il medico:

- mal di testa con nausea o vomito;
- mal di testa con rigidità del collo o della schiena;
- febbre;
- eruzione cutanea (arrossamento della pelle);
- stato confusionale;
- dolori muscolari intensi con sintomi simili a quelli influenzali;
- sensibilità alla luce.

#### Trattamento dell'infezione meningococcica durante i viaggi

Se pensa di recarsi in un paese lontano nel quale non sarà in grado di contattare il medico o nel quale temporaneamente non avrà la possibilità di ricevere una terapia medica, il medico può, a scopo preventivo, prescrivere un antibiotico attivo contro *Neisseria meningitidis* che lei dovrà portare con sé. Se soffre di uno dei sintomi tra quelli elencati sopra, deve prendere gli antibiotici come prescritto.

Ricordi di consultare un medico appena possibile, anche se si sente meglio dopo aver preso gli antibiotici.

### **Infezioni**

Prima di iniziare il trattamento con Soliris informi il medico se ha delle infezioni in corso.

### **Reazioni allergiche**

Soliris contiene una proteina e le proteine possono causare reazioni allergiche in alcune persone.

### **Bambini e adolescenti**

I pazienti di età inferiore ai 18 anni devono essere vaccinati contro le infezioni da *Haemophilus influenzae* e da pneumococco.

### **Persone anziane**

Non esistono precauzioni particolari necessarie per trattare i pazienti di età superiore ai 65 anni.

### **Altri medicinali e Soliris**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

### **Gravidanza, allattamento e fertilità**

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

#### *Donne in età fertile*

L'uso di metodi anticoncezionali efficaci durante la terapia e fino a 5 mesi dal termine della terapia deve essere considerato nelle donne in età fertile.

#### *Gravidanza/allattamento*

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di usare questo medicinale.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Soliris non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare e di usare macchinari.

### **Soliris contiene sodio**

Questo medicinale contiene 115 mg di sodio per flaconcino. Da tenere in considerazione se segue una dieta a basso contenuto di sodio.

## **3. Come usare Soliris**

Almeno due settimane prima dell'inizio del trattamento con Soliris, il medico le somministrerà un vaccino contro l'infezione meningococcica, se il vaccino non era già stato somministrato in precedenza o se la sua vaccinazione è scaduta. Se suo figlio non è ancora in età vaccinabile o se non si è stati vaccinati almeno due settimane prima dell'inizio del trattamento con Soliris, il medico prescriverà antibiotici per ridurre il rischio di infezione fino a due settimane dopo la vaccinazione. Il medico somministrerà un vaccino a suo figlio, di età inferiore ai 18 anni, contro le infezioni da *Haemophilus influenzae* e da pneumococco secondo le raccomandazioni nazionali di vaccinazione per ciascuna fascia di età.

### **Istruzioni per una corretta assunzione**

La terapia verrà somministrata dal medico o da un altro operatore sanitario tramite l'infusione di una soluzione diluita di un flaconcino di Soliris attraverso una flebo direttamente in vena. Si raccomanda che l'inizio della terapia, la cosiddetta "fase iniziale", prosegua per 4 settimane e sia seguita da una fase di mantenimento:

Se usa questo medicinale per il trattamento della EPN:

Per adulti:

- **Fase iniziale**  
Ogni settimana per le prime quattro settimane il medico le somministrerà un'infusione endovenosa di una soluzione diluita di Soliris. Ogni infusione sarà composta da una dose di 600 mg (due flaconcini da 30 mL) e durerà 25-45 minuti.
- **Fase di mantenimento**
  - Alla quinta settimana il medico le somministrerà un'infusione endovenosa di una soluzione diluita di Soliris alla dose di 900 mg (tre flaconcini da 30 mL) in un periodo di 25-45 minuti.
  - Dopo la quinta settimana il medico le somministrerà 900 mg di soluzione diluita di Soliris ogni due settimane come terapia a lungo termine.

Se usa questo medicinale per il trattamento della SEUa o della MGg refrattaria:

Per adulti:

- **Fase iniziale**  
Ogni settimana per le prime quattro settimane il medico le somministrerà un'infusione endovenosa di una soluzione diluita di Soliris. Ogni infusione sarà composta da una dose di 900 mg (3 flaconcini da 30 mL) e durerà 25-45 minuti.
- **Fase di mantenimento**
  - Alla quinta settimana il medico le somministrerà un'infusione endovenosa di una soluzione diluita di Soliris con una dose di 1200 mg (4 flaconcini da 30 mL) in un periodo di 25-45 minuti.
  - Dopo la quinta settimana il medico le somministrerà 1200 mg di soluzione diluita di Soliris ogni due settimane come terapia a lungo termine.

I bambini e gli adolescenti affetti da EPN o SEUa con un peso corporeo uguale e superiore a 40 kg ricevono lo stesso dosaggio degli adulti.

Bambini e adolescenti affetti da EPN o SEUa con un peso corporeo inferiore a 40 kg richiedono una dose inferiore in base a quanto pesano. Il vostro medico la calcolerà.

Per bambini ed adolescenti affetti da EPN e SEUa di età inferiore ai 18 anni:

<b>Peso corporeo</b>	<b>Fase iniziale</b>	<b>Fase di mantenimento</b>
da 30 a < 40 kg	600 mg alla settimana x 2	900 mg alla settimana 3; poi 900 mg ogni 2 settimane
da 20 a < 30 kg	600 mg alla settimana x 2	600 mg alla settimana 3; poi 600 mg ogni 2 settimane
da 10 a < 20 kg	600 mg alla settimana x 1	300 mg alla settimana 2; poi 300 mg ogni 2 settimane
da 5 a < 10 kg	300 mg alla settimana x 1	300 mg alla settimana 2; poi 300 mg ogni 3 settimane

I pazienti che si sottopongono a scambio plasmatico possono ricevere una dose supplementare di Soliris.

Dopo ogni infusione lei resterà in osservazione per circa un'ora. Le istruzioni del medico devono essere osservate attentamente.

**Se riceve più Soliris di quanto deve**

Se sospetta di aver ricevuto una dose di Soliris superiore a quanto prescritto, chieda consiglio al medico.

**Se dimentica di recarsi a un appuntamento per l'assunzione di Soliris**

Se dovesse dimenticare un appuntamento, contatti immediatamente il medico e faccia riferimento al paragrafo successivo “Se interrompe il trattamento con Soliris”.

#### **Se interrompe il trattamento con Soliris per EPN**

L'interruzione o la sospensione della terapia può causare in breve tempo la ricomparsa dei sintomi di EPN in forma più grave. Il medico discuterà con lei i possibili effetti indesiderati e le spiegherà i rischi. Il medico la terrà sotto stretto controllo per almeno 8 settimane.

I rischi della sospensione di Soliris comprendono l'aumento della distruzione dei globuli rossi, che può causare:

- una riduzione significativa del numero dei globuli rossi (anemia);
- sintomi di confusione o riduzione della concentrazione;
- dolore al torace o angina pectoris;
- aumento dei livelli di creatinina nel sangue (problemi ai reni);
- trombosi (coaguli nel sangue).

Se soffre di uno di questi sintomi, contatti il medico.

#### **Se interrompe il trattamento con Soliris per SEUa**

L'interruzione o la sospensione della terapia con Soliris può causare la ricomparsa dei sintomi della SEUa. Il medico discuterà con lei i possibili effetti collaterali e le spiegherà i rischi. Il medico la terrà sotto stretto controllo.

I rischi della sospensione di Soliris comprendono un aumento dell'infiammazione delle piastrine, che può causare:

- una riduzione significativa del numero delle piastrine (piastrinopenia);
- un aumento significativo della distruzione dei globuli rossi;
- diminuzione dell'urina (problemi ai reni);
- aumento dei livelli di creatinina nel sangue (problemi ai reni);
- sintomi di confusione o riduzione della concentrazione;
- dolore al torace o angina pectoris;
- respiro affannoso;
- trombosi (coaguli nel sangue).

Se manifesta uno di questi sintomi, contatti il medico.

#### **Se interrompe il trattamento con Soliris per la MGg refrattaria**

La sospensione o l'interruzione del trattamento con Soliris può causare una ricomparsa dei sintomi della MGg. Consulti il medico prima di interrompere il trattamento con Soliris. Il medico le spiegherà i possibili effetti indesiderati e i rischi. Il medico la terrà inoltre sotto attenta osservazione.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

#### **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino. Prima del trattamento il medico discuterà con lei i possibili effetti indesiderati e le spiegherà i rischi e i benefici di Soliris.

L'effetto indesiderato più grave è stata la sepsi meningococcica.

Se manifesta uno dei sintomi dell'infezione meningococcica (vedere paragrafo 2 Allerta sull'infezione meningococcica e altre infezioni da *Neisseria*), deve informare immediatamente il medico.

Se non è sicuro di conoscere gli effetti indesiderati elencati qui sotto, chiedi spiegazioni al medico.

**Molto comune** (può colpire più di 1 paziente su 10): mal di testa.

**Comune** (può colpire fino a 1 paziente su 10):

- infezione del polmone (polmonite), raffreddore comune (rinofaringite), infezioni al sistema urinario (infezione alle vie urinarie),
- bassa conta dei globuli bianchi (leucopenia), riduzione dei globuli rossi che può rendere la pelle pallida e causare debolezza o respiro affannoso,
- incapacità di dormire,
- capogiri, alterazioni del gusto (disgeusia), tremori,
- pressione sanguigna alta,
- infezioni delle alte vie respiratorie, tosse, mal di gola (dolore orofaringeo),
- diarrea, vomito, nausea, dolore addominale, eruzione cutanea, perdita di capelli (alopecia), prurito,
- dolore agli arti o alle articolazioni (braccia e gambe),
- febbre (piressia), brividi, affaticamento, malattia simil-influenzale.

**Non comune** (può colpire fino a 1 paziente su 100):

- infezione grave (infezione meningococcica), sepsi, shock settico, infezione virale, bronchite, herpes facciale (herpes simplex), infezione delle basse vie respiratorie, gastroenterite (infezione gastrointestinale), cistite,
- infezione, infezione fungina, raccolta di pus (ascesso), un tipo di infezione della pelle (cellulite), influenza, sinusite, infezione dentale,
- relativamente poche piastrine nel sangue (trombocitopenia), basso livello di linfociti, un particolare tipo di globuli bianchi (linfocitopenia), consapevolezza del battito cardiaco,
- grave reazione allergica che causa difficoltà respiratoria o capogiri (reazione anafilattica),
- ipersensibilità,
- perdita dell'appetito
- depressione, ansia, sbalzi d'umore,
- formicolio ad una parte del corpo (parestesia),
- visione offuscata,
- ronzio alle orecchie, vertigini,
- comparsa rapida e improvvisa di pressione sanguigna estremamente alta, pressione sanguigna bassa, vampate di calore, disturbi venosi,
- dispnea (difficoltà a respirare), sangue dal naso, naso chiuso (congestione nasale), gola irritata, irritazione della gola, naso che cola (rinorrea),
- infiammazione del peritoneo (il tessuto che riveste la maggior parte degli organi dell'addome), costipazione, disturbi allo stomaco dopo i pasti (dispepsia), distensione addominale,
- orticaria, rossore della pelle, cute secca, macchie rosse o viola sotto la pelle, aumento della sudorazione,
- crampi muscolari, dolori muscolari, mal di schiena e collo, dolore alle ossa, gonfiore alle articolazioni,
- malattia renale, difficoltà o dolore a urinare (disuria),
- erezione spontanea del pene,
- gonfiore (edema), fastidio al torace, sensazione di debolezza (astenia), dolore al torace, dolore al sito di infusione,
- aumento degli enzimi del fegato, diminuzione della quota del volume del sangue occupata dai globuli rossi, diminuzione della proteina presente nei globuli rossi che trasporta l'ossigeno.

**Raro** (può colpire fino a 1 paziente su 1.000):

- infezione fungina (infezione da *Aspergillus*), infezione alle articolazioni (artrite batterica), infezione da *Haemophilus influenzae*, infezione gengivale, impetigine, malattia batterica sessualmente trasmessa (gonorrea)
- tumore della pelle (melanoma), disordine del midollo osseo
- distruzione dei globuli rossi (emolisi), aggregazione di cellule, fattore della coagulazione anormale, coagulazione del sangue anormale
- iperattività della tiroide (morbo di Basedow)
- disturbi del sonno, sogni anomali



- svenimento
- irritazione degli occhi
- lividi
- insolita risalita di cibo dallo stomaco, dolore alle gengive
- ingiallimento della pelle e/o degli occhi (ittero)
- infiammazione della pelle, disordini del colore della pelle
- spasmo dei muscoli della bocca
- sangue nelle urine
- disturbi mestruali
- perdita anomala del farmaco infuso al di fuori della vena, sensazione anomala al sito di infusione, sensazione di calore
- reazione da infusione

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare Soliris**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Non congelare.

I flaconcini di Soliris nella confezione originale possono essere tolti dal **frigorifero per una sola volta per un massimo di 3 giorni**. Alla fine di questo periodo il prodotto può essere rimesso in frigorifero.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Dopo la diluizione, usare il medicinale entro le 24 ore.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene Soliris**

- Il principio attivo è eculizumab (300 mg/30 mL in flaconcino da 10 mg/mL).
  - Gli altri componenti sono:
    - sodio fosfato monobasico
    - sodio fosfato dibasico
    - sodio cloruro
    - polisorbato 80 (di origine vegetale).
- Solvente: acqua per preparazioni iniettabili.

### **Descrizione dell'aspetto di Soliris e contenuto della confezione**

Soliris si presenta come concentrato per soluzione per infusione (30 mL in flaconcino – confezione da 1 flaconcino).

Soliris è una soluzione limpida e incolore.

**Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

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

**Produttore**

Almac Pharma Services  
22 Seagoe Industrial Estate  
Craigavon BT63 5QD  
Regno Unito

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

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

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il****Altre fonti d'informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu/>. Inoltre, sono riportati link ad altri siti web su malattie rare e relativi trattamenti terapeutici.

---

## **Istruzioni per l'uso per operatori sanitari Manipolazione di Soliris**

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

### **1- Come è fornito Soliris?**

Ogni flaconcino di Soliris contiene 300 mg di principio attivo in 30 mL di soluzione.

### **2- Prima della somministrazione**

La ricostituzione e la diluizione devono essere eseguite in conformità con le norme di buona preparazione, in particolare nel rispetto dell'asepsi.

Soliris deve essere preparato per la somministrazione da un operatore sanitario qualificato, utilizzando una tecnica asettica.

- Controllare visivamente la soluzione di Soliris per accertarsi dell'assenza di particelle o di alterazioni della colorazione.
- Estrarre la quantità necessaria di Soliris dai/l flaconcini/o utilizzando una siringa sterile.
- Trasferire la dose raccomandata in una sacca da infusione.
- Diluire Soliris a una concentrazione finale di 5 mg/mL (concentrazione iniziale divisa per 2) aggiungendo la quantità corretta di diluente alla sacca di infusione. Per le dosi da 300 mg utilizzare 30 mL di Soliris (10 mg/mL) e aggiungere 30 mL di diluente. Per le dosi da 600 mg utilizzare 60 mL di Soliris e aggiungere 60 mL di diluente. Per le dosi da 900 mg utilizzare 90 mL di Soliris e aggiungere 90 mL di diluente. Per le dosi da 1200 mg utilizzare 120 mL di Soliris e aggiungere 120 mL di diluente. Il volume finale della soluzione diluita a 5 mg/mL di Soliris è di 60 mL per le dosi da 300 mg, 120 mL per dosi da 600 mg, 180 mL per dosi da 900 mg o 240 mL per le dosi da 1200 mg.

I diluenti sono sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) soluzione iniettabile, sodio cloruro 4,5 mg/mL (0,45%) soluzione iniettabile o destrosio in acqua (5%).

- Agitare delicatamente la sacca di infusione contenente la soluzione diluita di Soliris per permettere una miscelazione accurata di medicinale e diluente.
- La soluzione diluita deve essere lasciata scaldare a temperatura ambiente (18°C-25° C) prima della somministrazione esponendola all'aria ambientale.
- La soluzione diluita non deve essere riscaldata al microonde o mediante qualsiasi altra fonte di calore all'infuori della temperatura ambiente.
- Eliminare qualsiasi porzione non utilizzata rimasta nel flaconcino dato che il medicinale non contiene conservanti.
- Le soluzioni diluite di Soliris possono essere conservate a una temperatura di 2° C – 8°C fino a 24 ore prima della somministrazione.

### **3- Somministrazione**

- Non somministrare Soliris con iniezioni endovenose rapide o in bolo.
- Soliris deve essere somministrato soltanto per infusione endovenosa.
- La soluzione diluita di Soliris va somministrata con un'infusione endovenosa della durata di 25-45 minuti nei pazienti adulti e un'infusione della durata di 1-4 ore nei pazienti pediatrici per mezzo di una fleboclisi a caduta, una pompa a siringa o una pompa per infusione. Durante la somministrazione non è necessario proteggere dalla luce la soluzione diluita di Soliris.

Il paziente deve essere controllato per un'ora dopo l'infusione. Se si verifica un evento avverso durante la somministrazione di Soliris, l'infusione può essere rallentata o interrotta a discrezione del medico. Se si riduce la velocità di infusione, il tempo totale di infusione non dovrebbe superare le due ore negli adulti e adolescenti e le quattro ore nei bambini di età inferiore ai 12 anni.

#### **4- Precauzioni speciali per la manipolazione e la conservazione**

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce. I flaconcini di Soliris nella confezione originale possono essere tolti dal frigorifero **per una sola volta per un massimo di 3 giorni**. Alla fine di questo periodo il prodotto può essere rimesso in frigorifero.

Non utilizzare questo medicinale oltre la data di scadenza che è riportata sulla confezione dopo la scritta “Scad.”. La data di scadenza si riferisce all’ultimo giorno di quel mese.