

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Soliris 300 mg, πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Η εκουλιζουμάμπη είναι ένα ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα (IgG<sub>2/4κ</sub>) το οποίο παράγεται στην κυτταρική γραμμή NS0 μέσω της τεχνολογίας του ανασυνδυασμένου DNA.

Ένα φιαλίδιο των 30 ml περιέχει 300 mg εκουλιζουμάμπης (10 mg/ml).

Κατόπιν αραίωσης, η τελική συγκέντρωση του διαλύματος προς έγχυση είναι 5 mg/ml.

Εκδόχα με γνωστή δράση: Νάτριο (5 mmol ανά φιαλίδιο)

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Διαυγές, άχρωμο διάλυμα με pH 7,0.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Soliris ενδείκνυται για χρήση σε ενήλικες και παιδιά για τη θεραπεία:

- της παροξυσμικής νυχτερινής αιμοσφαιρινουρίας (ΠΝΑ).  
Η απόδειξη του κλινικού οφέλους καταδεικνύεται σε ασθενείς με αιμόλυση με κλινικό(ά) σύμπτωμα(συμπτώματα) ενδεικτικό(ά) της υψηλής ενεργότητας της νόσου, ανεξάρτητα από το ιστορικό μετάγγισης (βλ. παράγραφο 5.1).
- του άτυπου αιμολυτικού ουραιμικού συνδρόμου (aHUS) (βλ. παράγραφο 5.1).
- της ανθεκτικής γενικευμένης μυασθένειας Gravis (gMG) σε ασθενείς ηλικίας 6 ετών και άνω που είναι θετικοί για αντισώματα κατά των υποδοχέων ακετυλοχολίνης (AChR) (βλ. παράγραφο 5.1).

Το Soliris ενδείκνυται για χρήση σε ενήλικες για τη θεραπεία:

- της διαταραχής του φάσματος ασθενειών της οπτικής νευρομυελίτιδας (NMOSD) σε ασθενείς που είναι θετικοί για αντισώματα κατά της ακουαπορίνης-4 (AQP4) με υποτροπιάζουσα πορεία της νόσου (βλ. παράγραφο 5.1).

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Soliris πρέπει να χορηγείται από επαγγελματία υγείας και υπό την επίβλεψη γιατρού με εμπειρία στη θεραπεία ασθενών με αιματολογικές, νεφρικές, νευρομυϊκές ή νευροφλεγμονώδεις διαταραχές.

Το ενδεχόμενο κατ' οίκον έγχυσης μπορεί να μελετηθεί για τους ασθενείς που έχουν ανεχθεί καλά τις εγχύσεις στην κλινική. Η απόφαση για τη λήψη κατ' οίκον εγχύσεων από έναν ασθενή θα πρέπει να λαμβάνεται έπειτα από αξιολόγηση και σύσταση του θεράποντος ιατρού. Οι κατ' οίκον εγχύσεις θα πρέπει να πραγματοποιούνται από ειδικευμένο επαγγελματία υγείας.

## Δοσολογία

### *Παροξυσμική Νυχτερινή Αιμοσφαιρινουρία (ΠΝΑ) σε ενήλικες*

Το δοσολογικό σχήμα για ενήλικες ασθενείς (ηλικίας  $\geq 18$  ετών) στην ΠΝΑ συνίσταται σε μια αρχική φάση διάρκειας 4 εβδομάδων ακολουθούμενη από μια φάση συντήρησης:

- Αρχική φάση: 600 mg Soliris χορηγούμενα μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης διάρκειας 25-45 λεπτών (35 λεπτά  $\pm$  10 λεπτά) κάθε εβδομάδα για τις πρώτες 4 εβδομάδες.
- Φάση συντήρησης: 900 mg Soliris χορηγούμενα μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης διάρκειας 25-45 λεπτών (35 λεπτά  $\pm$  10 λεπτά) για την πέμπτη εβδομάδα, ακολουθούμενη από χορήγηση 900 mg Soliris μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης διάρκειας 25-45 λεπτών (35 λεπτά  $\pm$  10 λεπτά) κάθε 14  $\pm$  2 ημέρες (βλ. παράγραφο 5.1).

### *Άτυπο Αιμολυτικό Ουραιμικό Σύνδρομο (aHUS), την ανθεκτική γενικευμένη Μυασθένεια Gravis (gMG) και τη διαταραχή του φάσματος ασθενειών της οπτικής νευρομυελίτιδας (NMOSD) σε ενήλικες*

Το δοσολογικό σχήμα στο aHUS, την ανθεκτική gMG και τη NMOSD για ενήλικες ασθενείς (ηλικίας  $\geq 18$  ετών) συνίσταται σε μια αρχική φάση διάρκειας 4 εβδομάδων ακολουθούμενη από μια φάση συντήρησης:

- Αρχική φάση: 900 mg Soliris χορηγούμενα μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης διάρκειας 25-45 λεπτών (35 λεπτά  $\pm$  10 λεπτά) κάθε εβδομάδα για τις πρώτες 4 εβδομάδες
- Φάση συντήρησης: 1.200 mg Soliris χορηγούμενα μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης διάρκειας 25-45 λεπτών (35 λεπτά  $\pm$  10 λεπτά) για την πέμπτη εβδομάδα, ακολουθούμενα από χορήγηση 1.200 mg Soliris μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης διάρκειας 25-45 λεπτών (35 λεπτά  $\pm$  10 λεπτά) κάθε 14  $\pm$  2 ημέρες (βλ. παράγραφο 5.1).

### *Ανθεκτική gMG*

Τα διαθέσιμα δεδομένα υποδηλώνουν ότι η κλινική απόκριση επιτυγχάνεται συνήθως μέσα σε 12 εβδομάδες θεραπείας με Soliris. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας σε ασθενή που δεν εμφανίζει ένδειξη θεραπευτικού οφέλους μέσα σε 12 εβδομάδες.

### *Παιδιατρικοί Ασθενείς στην ΠΝΑ, το aHUS ή την ανθεκτική gMG*

Παιδιατρικοί Ασθενείς με ΠΝΑ, aHUS ή ανθεκτική gMG με σωματικό βάρος  $\geq 40$  kg υποβάλλονται σε θεραπεία με τις δοσολογικές συστάσεις των ενηλίκων.

Σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΠΝΑ, aHUS και ανθεκτική gMG και με σωματικό βάρος κάτω των 40 kg, το δοσολογικό σχήμα του Soliris αποτελείται από:

Σωματικό Βάρος του Ασθενούς	Αρχική Φάση	Φάση Συντήρησης
30 έως <40 kg	600 mg εβδομαδιαίως για τις πρώτες 2 εβδομάδες	900 mg την εβδομάδα 3, έπειτα 900 mg κάθε 2 εβδομάδες
20 έως <30 kg	600 mg εβδομαδιαίως για τις πρώτες 2 εβδομάδες	600 mg την εβδομάδα 3, έπειτα 600 mg κάθε 2 εβδομάδες
10 έως <20 kg	600 mg ως εφάπαξ δόση την εβδομάδα 1	300 mg την εβδομάδα 2, έπειτα 300 mg κάθε 2 εβδομάδες
5 έως <10 kg	300 mg ως εφάπαξ δόση την εβδομάδα 1	300 mg την εβδομάδα 2, έπειτα 300 mg κάθε 3 εβδομάδες

Το Soliris δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ΠΝΑ ή ανθεκτική gMG που το σωματικό τους βάρος είναι μικρότερο των 40kg. Η δοσολογία του Soliris που πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΠΝΑ ή ανθεκτική gMG με σωματικό βάρος μικρότερο των 40kg είναι η ίδια με τη σύσταση δόσης βάσει σωματικού βάρους που δίνεται για τους παιδιατρικούς ασθενείς με aHUS. Βάσει των φαρμακοκινητικών (ΦΚ)/φαρμακοδυναμικών (ΦΔ) δεδομένων που υπάρχουν για ασθενείς με aHUS και ΠΝΑ υπό θεραπεία με Soliris, αυτό το βασισμένο στο σωματικό βάρος δοσολογικό σχήμα για παιδιατρικούς ασθενείς αναμένεται να οδηγήσει σε προφίλ αποτελεσματικότητας και

ασφάλειας παρόμοιο με εκείνο στους ενήλικες. Για ασθενείς με ανθεκτική gMG και σωματικό βάρος μικρότερο των 40kg αυτό το δοσολογικό σχήμα βασισμένο στο σωματικό βάρος επίσης αναμένεται να οδηγήσει σε προφίλ αποτελεσματικότητας και ασφάλειας παρόμοιο με εκείνο στους ενήλικες.

Το Soliris δεν έχει μελετηθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς με NMOSD.

Η συμπληρωματική χορήγηση του Soliris απαιτείται στο πλαίσιο ταυτόχρονης πλασμαφαίρεσης (PP), απομάκρυνσης του πλάσματος και επαναμετάγγισης των έμμορφων στοιχείων (PE) ή έγχυσης με φρεσκοκατεψυγμένο πλάσμα (PI) όπως περιγράφεται παρακάτω:

Τύπος παρέμβασης στο πλάσμα	Πιο πρόσφατη δόση του Soliris	Συμπληρωματική δόση του Soliris με κάθε παρέμβαση PP/PE/PI	Χρονοδιάγραμμα της συμπληρωματικής δόσης του Soliris
Πλασμαφαίρεση ή απομάκρυνση του πλάσματος και επαναμετάγγιση των έμμορφων στοιχείων	300 mg	300 mg για κάθε συνεδρία πλασμαφαίρεσης ή απομάκρυνσης του πλάσματος και επαναμετάγγισης των έμμορφων στοιχείων	Εντός 60 λεπτών μετά από κάθε πλασμαφαίρεση ή απομάκρυνση του πλάσματος και επαναμετάγγιση των έμμορφων στοιχείων
	≥600 mg	600 mg για κάθε συνεδρία πλασμαφαίρεσης ή απομάκρυνσης του πλάσματος και επαναμετάγγισης των έμμορφων στοιχείων	
Έγχυση με φρεσκοκατεψυγμένο πλάσμα	≥300 mg	300 mg ανά έγχυση φρεσκοκατεψυγμένου πλάσματος	60 λεπτά πριν από κάθε έγχυση φρεσκοκατεψυγμένου πλάσματος

Συντομογραφίες: PP/PE/PI = πλασμαφαίρεση/απομάκρυνση του πλάσματος και επαναμετάγγιση των έμμορφων στοιχείων/έγχυση πλάσματος

Η συμπληρωματική χορήγηση του Soliris απαιτείται στο πλαίσιο ταυτόχρονης θεραπείας με ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη (IVIg) όπως περιγράφεται παρακάτω (βλ. επίσης Παράγραφο 4.5):

Πιο πρόσφατη δόση του Soliris	Συμπληρωματική δόση του Soliris	Χρονοδιάγραμμα της συμπληρωματικής δόσης του Soliris
≥ 900 mg	600 mg ανά κύκλο IVIg	Το συντομότερο δυνατόν μετά από τον κύκλο IVIg
≤ 600 mg	300 mg ανά κύκλο IVIg	

Συντομογραφία: IVIg = ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη

#### Παρακολούθηση της θεραπείας

Οι ασθενείς με aHUS πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας (TMA) (βλ. παράγραφο 4.4 εργαστηριακή παρακολούθηση του aHUS). Η θεραπεία με Soliris συνιστάται να συνεχιστεί για όλη τη ζωή του ασθενούς, εκτός εάν η διακοπή του Soliris ενδείκνυται κλινικά (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Ηλικιωμένα άτομα

Το Soliris μπορεί να χορηγείται σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω. Δεν υπάρχουν στοιχεία που να συνηγορούν υπέρ της λήψης ειδικών προφυλάξεων κατά τη διάρκεια της θεραπείας ηλικιωμένων ασθενών, ωστόσο η εμπειρία με το Soliris στο συγκεκριμένο πληθυσμό ασθενών είναι περιορισμένη.

#### Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.1).

#### Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν έχει μελετηθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Soliris σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Soliris σε παιδιά με ανθεκτική gMG ηλικίας κάτω των 6 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Soliris σε παιδιά με NMOSD ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί.

#### Τρόπος χορήγησης

Δεν πρέπει να χορηγείται με ταχεία ενδοφλέβια ένεση (push ή bolus). Το Soliris πρέπει να χορηγείται μόνο με ενδοφλέβια έγχυση, όπως περιγράφεται παρακάτω.

Για οδηγίες σχετικά με την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

Το αραιωμένο διάλυμα Soliris πρέπει να χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση επί 25-45 λεπτά (35 λεπτά ± 10 λεπτά) στους ενήλικες ασθενείς και επί 1-4 ώρες στους παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών μέσω της δράσεως της βαρύτητας, αντλίας τύπου σύριγγας ή μέσω αντλίας έγχυσης. Κατά τη χορήγησή του στον ασθενή, το αραιωμένο διάλυμα του Soliris δεν είναι αναγκαίο να προστατεύεται από το φως.

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται επί μία ώρα μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης. Σε περίπτωση εκδήλωσης ανεπιθύμητων ενεργειών κατά τη χορήγηση του Soliris, η έγχυση μπορεί να επιβραδυνθεί ή να διακοπεί κατά τη διακριτική ευχέρεια του γιατρού. Σε περίπτωση επιβράδυνσης της έγχυσης, η συνολική διάρκειά της δεν μπορεί να υπερβεί τις δύο ώρες σε ενήλικες και τις τέσσερις ώρες σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα ασφαλείας που υποστηρίζουν τις κατ'οίκον εγχύσεις, συνιστώνται επιπρόσθετες προφυλάξεις στο σπίτι, όπως η διαθεσιμότητα αγωγής έκτακτης ανάγκης των αντιδράσεων στην έγχυση ή της αναφυλαξίας. Οι αντιδράσεις στην έγχυση περιγράφονται στις παραγράφους 4.4 και 4.8 της ΠΧΠ.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στην εκουλιζουμάμπη, στις πρωτεΐνες ποντικού ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Η θεραπεία με Soliris δεν πρέπει να ξεκινά σε ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.4):

- με ενεργή λοίμωξη από *Neisseria meningitidis*
- οι οποίοι δεν έχουν εμβολιαστεί πρόσφατα κατά της *Neisseria meningitidis*, εκτός εάν λαμβάνουν προφυλακτική θεραπεία με τα κατάλληλα αντιβιοτικά έως 2 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό.

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

#### Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Δεν αναμένεται επίδραση του Soliris στην απλαστική αναιμία ασθενών με ΠΝΑ.

#### Μηνιγγιτιδοκοκκική Λοίμωξη

Λόγω του μηχανισμού δράσης του Soliris, η χρήση του αυξάνει την ευαισθησία των ασθενών στη μηνιγγιτιδοκοκκική λοίμωξη (*Neisseria meningitidis*). Η μηνιγγιτιδοκοκκική λοίμωξη μπορεί να

οφείλεται σε οποιονδήποτε ορότυπο. Για τη μείωση του κινδύνου της λοίμωξης, όλοι οι ασθενείς πρέπει να εμβολιάζονται τουλάχιστον 2 εβδομάδες πριν από τη λήψη του Soliris, εκτός εάν ο κίνδυνος καθυστέρησης της θεραπείας με Soliris υπερτερεί των κινδύνων ανάπτυξης μιας μηνιγγιτιδοκοκκικής λοίμωξης. Οι ασθενείς που ξεκινούν θεραπεία με Soliris για λιγότερο από 2 εβδομάδες μετά τη λήψη τετραδύναμου εμβολίου κατά του μηνιγγιτιδοκοκκού πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με κατάλληλα προφυλακτικά αντιβιοτικά έως 2 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό. Συνιστώνται εμβόλια κατά των οροομάδων A, C, Y, W 135, για την πρόληψη των κοινά παθογόνων οροομάδων μηνιγγιτιδοκοκκού. Όπου διατίθεται, συνιστάται και το εμβόλιο έναντι της οροομάδας B. Οι ασθενείς πρέπει να υποβάλλονται σε εμβολιασμό σύμφωνα με τις εκάστοτε ισχύουσες ιατρικές κατευθυντήριες γραμμές σχετικά με τη χρήση εμβολίων.

Ο εμβολιασμός ενδέχεται να ενεργοποιήσει περαιτέρω το συμπλήρωμα. Κατά συνέπεια, οι ασθενείς με μεσολαβούμενες από το συμπλήρωμα νόσους, συμπεριλαμβανομένων των ΠΝΑ, aHUS, ανθεκτικής gMG και NMOSD, ενδέχεται να εκδηλώσουν αυξημένα σημεία και συμπτώματα της υποκείμενης νόσου τους, όπως αιμόλυση (ΠΝΑ), επιπλοκές TMA (aHUS), παρόξυνση MG (ανθεκτική gMG) ή υποτροπή (NMOSD). Συνεπώς, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για συμπτώματα της νόσου μετά τον συνιστώμενο εμβολιασμό.

Ο εμβολιασμός ενδέχεται να μην επαρκεί για την πρόληψη της μηνιγγιτιδοκοκκικής λοίμωξης. Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι επίσημες οδηγίες για την ορθή χρήση των αντιβιοτικών παραγόντων. Έχουν αναφερθεί περιστατικά σοβαρών ή θανατηφόρων μηνιγγιτιδοκοκκικών λοιμώξεων σε ασθενείς υπό θεραπεία με Soliris. Η σηψαιμία είναι μια συχνή εκδήλωση των μηνιγγιτιδοκοκκικών λοιμώξεων σε ασθενείς υπό θεραπεία με Soliris (βλ. παράγραφο 4.8). Όλοι οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για τον εντοπισμό τυχόν πρώιμων σημείων μηνιγγιτιδοκοκκικής λοίμωξης, να εξετάζονται άμεσα σε περίπτωση υποψίας λοίμωξης και, εφόσον χρειάζεται, να λαμβάνουν αγωγή με κατάλληλα αντιβιοτικά. Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τα σημεία και τα συμπτώματα της λοίμωξης, καθώς και με τα μέτρα που πρέπει να λαμβάνονται για την αναζήτηση άμεσης ιατρικής φροντίδας. Οι γιατροί πρέπει να συζητούν με τους ασθενείς τα οφέλη και τους κινδύνους της θεραπείας με Soliris και να τους παρέχουν το ενημερωτικό φυλλάδιο ασθενούς και την κάρτα ασφάλειας ασθενούς (σχετική περιγραφή περιλαμβάνεται στο Φύλλο Οδηγιών Χρήσης).

#### Άλλες Συστηματικές Λοιμώξεις

Λόγω του μηχανισμού δράσης του Soliris, η αγωγή με Soliris πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ενεργές συστηματικές λοιμώξεις. Οι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν αυξημένη ευαισθησία σε λοιμώξεις, ειδικά στο *Neisseria* και σε ενθυλακωμένα βακτήρια. Έχουν αναφερθεί σοβαρές λοιμώξεις από τα είδη *Neisseria* (εκτός της *Neisseria meningitidis*), συμπεριλαμβανομένων διάχυτων γονοκοκκικών λοιμώξεων.

Οι ασθενείς πρέπει να συμβουλευονται το φύλλο οδηγιών χρήσης ούτως ώστε να είναι περισσότερο ενημερωμένοι σχετικά με τις πιθανές σοβαρές λοιμώξεις και τις σχετικές ενδείξεις και συμπτώματα. Οι ιατροί θα πρέπει να συμβουλευούν τους ασθενείς σχετικά με την πρόληψη κατά της γονόρροιας.

#### Αντιδράσεις στην Έγχυση

Με τη χορήγηση Soliris είναι πιθανή η εκδήλωση αντιδράσεων στην έγχυση ή ανοσογονικότητας που μπορούν να προκαλούν αλλεργικές αντιδράσεις ή αντιδράσεις υπερευαισθησίας (περιλαμβανομένης της αναφυλαξίας). Στις κλινικές δοκιμές, 1 (0,9%) ασθενής με ανθεκτική gMG παρουσίασε αντίδραση στην έγχυση η οποία απαιτήσε διακοπή της χορήγησης του Soliris. Κανένας παιδιατρικός ασθενής με ΠΝΑ, aHUS, ανθεκτική gMG ή NMOSD δεν εμφάνισε αντιδράσεις στην έγχυση οι οποίες απαιτούσαν διακοπή της χορήγησης Soliris. Στους ασθενείς που παρουσιάζουν σοβαρές αντιδράσεις στην έγχυση, πρέπει να διακόπτεται η χορήγηση του Soliris και να χορηγείται η κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή.

#### Ανοσογονικότητα

Σε όλες τις κλινικές μελέτες σε ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Soliris, ανιχνεύθηκαν σπάνιες αποκρίσεις αντισωμάτων. Σε μελέτες ΠΝΑ ελεγχόμενες από εικονικό φάρμακο καταγράφηκαν χαμηλές αποκρίσεις αντισωμάτων με συχνότητα (3,4%) παρόμοια με τη συχνότητα στους ασθενείς που έλαβαν το εικονικό φάρμακο (4,8%).

Σε ασθενείς με aHUS που έλαβαν θεραπεία με Soliris, ανιχνεύθηκαν αντισώματα έναντι του Soliris σε 3/100 (3%) μέσω της μεθόδου ECL bridging format assay. 1/100 (1%) των ασθενών με aHUS είχε χαμηλές θετικές τιμές για τα εξουδετερωτικά αντισώματα.

Σε μελέτες ανθεκτικής gMG ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, κανένας (0/62) από τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Soliris δεν έδειξε απόκριση αντισωμάτων κατά του φαρμάκου κατά τη διάρκεια των 26 εβδομάδων ενεργού θεραπείας, ενώ σε μια μελέτη παράτασης για ανθεκτική gMG, συνολικά 3/117 (2,6%) ήταν θετικοί σε αντισώματα κατά του φαρμάκου σε οποιαδήποτε επίσκεψη μετά την έναρξη. Τα θετικά σε αντισώματα κατά του φαρμάκου αποτελέσματα φάνηκαν να είναι παροδικά, καθώς δεν παρατηρήθηκαν θετικοί τίτλοι σε επόμενες επισκέψεις και δεν υπήρχαν κλινικά ευρήματα σε αυτούς τους ασθενείς που να υποδηλώνουν επίδραση τίτλων θετικών για αντισώματα κατά του φαρμάκου.

Σε μια μελέτη NMOSD ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, 2/95 (2,1%) από τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Soliris έδειξαν απόκριση αντισωμάτων κατά του φαρμάκου μετά την έναρξη. Και οι δύο ασθενείς ήταν αρνητικοί για εξουδετερωτικά αντισώματα. Τα θετικά σε αντισώματα κατά του φαρμάκου δείγματα ήταν χαμηλού τίτλου και παροδικά. Δε διαπιστώθηκε συσχετισμός της ανάπτυξης αντισωμάτων με την κλινική απόκριση ή με ανεπιθύμητες ενέργειες.

### Ανοσοποίηση

Πριν από την έναρξη της θεραπείας με Soliris, συνιστάται οι ασθενείς με ΠΝΑ, aHUS, ανθεκτική gMG και NMOSD να ξεκινούν ανοσοποιήσεις σύμφωνα με τις ισχύουσες κατευθυντήριες γραμμές για την ανοσοποίηση. Επιπροσθέτως, όλοι οι ασθενείς πρέπει να εμβολιάζονται κατά των μηνιγγιτιδοκοκκικών λοιμώξεων τουλάχιστον 2 εβδομάδες πριν από τη λήψη του Soliris, εκτός εάν ο κίνδυνος καθυστέρησης της θεραπείας με Soliris υπερτερεί των κινδύνων ανάπτυξης μιας μηνιγγιτιδοκοκκικής λοίμωξης. Οι ασθενείς που ξεκινούν θεραπεία με Soliris λιγότερο από 2 εβδομάδες μετά τη λήψη τετραδύναμου εμβολίου κατά του μηνιγγιτιδοκοκκού πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με κατάλληλα προφυλακτικά αντιβιοτικά έως 2 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό.

Συνιστώνται εμβόλια κατά των οροομάδων A, C, Y, W 135, για την πρόληψη των κοινά παθογόνων οροομάδων μηνιγγιτιδοκοκκού. Όπου διατίθεται, συνιστάται και το εμβόλιο έναντι της οροομάδας B (βλ. Μηνιγγιτιδοκοκκική Λοίμωξη).

Οι ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών πρέπει να εμβολιάζονται για λοιμώξεις που προκαλούνται από *Haemophilus influenzae* και πνευμονιόκοκκο, και αυστηρά πρέπει να συμμορφώνονται με τις εθνικές συστάσεις εμβολιασμού για κάθε ηλικιακή ομάδα.

Ο εμβολιασμός ενδέχεται να ενεργοποιήσει περαιτέρω το συμπλήρωμα. Κατά συνέπεια, οι ασθενείς με μεσολαβούμενες από το συμπλήρωμα νόσους, συμπεριλαμβανομένων των ΠΝΑ, aHUS, ανθεκτικής gMG και NMOSD, ενδέχεται να εκδηλώσουν αυξημένα σημεία και συμπτώματα της υποκείμενης νόσου τους, όπως αιμόλυση (ΠΝΑ), επιλοκές TMA (aHUS), παρόξυνση MG (ανθεκτική gMG) ή υποτροπή (NMOSD). Συνεπώς, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για συμπτώματα της νόσου μετά τον συνιστώμενο εμβολιασμό.

### Αντιπηκτική Θεραπεία

Η αγωγή με Soliris δεν πρέπει να επηρεάσει την αντιπηκτική θεραπεία.

### Ανοσοκατασταλτικές και αντιχολινεστερασικές θεραπείες

#### *Ανθεκτική gMG*

Όταν μειώνονται ή διακόπτονται ανοσοκατασταλτικές και αντιχολινεστερασικές θεραπείες, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία παρόξυνσης της νόσου.

#### *Διαταραχή του φάσματος ασθενειών της οπτικής νευρομυελίτιδας*

Όταν η βασική ανοσοκατασταλτική θεραπεία μειώνεται ή διακόπτεται, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα δυνητικής υποτροπής της NMOSD.

### Εργαστηριακή Παρακολούθηση της ΠΝΑ

Οι ασθενείς με ΠΝΑ πρέπει να παρακολουθούνται για τον εντοπισμό τυχόν σημείων και συμπτωμάτων ενδαγγειακής αιμόλυσης, συμπεριλαμβανομένων των επιπέδων της γαλακτικής

αφυδρογονάσης (LDH) ορού. Ομοίως, για τους ασθενείς με ΠΝΑ υπό θεραπεία με Soliris απαιτείται παρακολούθηση για ενδαγγειακή αιμόλυση μέσω μέτρησης των επιπέδων LDH, και ενδεχομένως προσαρμογή της δόσης στο πλαίσιο του συνιστώμενου δοσολογικού σχήματος των 14±2 ημερών κατά τη φάση συντήρησης (κάθε 12 ημέρες κατά το μέγιστο).

#### Εργαστηριακή Παρακολούθηση του aHUS

Οι ασθενείς με aHUS που λαμβάνουν θεραπεία με Soliris πρέπει να παρακολουθούνται για θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια μέσω μέτρησης του αριθμού των αιμοπεταλίων, της LDH ορού και της κρεατινίνης του ορού, και ενδεχομένως προσαρμογή της δόσης στο πλαίσιο του συνιστώμενου δοσολογικού σχήματος των 14±2 ημερών κατά τη φάση συντήρησης (κάθε 12 ημέρες κατά το μέγιστο).

#### Διακοπή της Θεραπείας της ΠΝΑ

Εάν οι ασθενείς με ΠΝΑ διακόψουν τη θεραπεία με Soliris πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα σοβαρής ενδαγγειακής αιμόλυσης. Ένδειξη σοβαρής αιμόλυσης αποτελεί η αύξηση της συγκέντρωσης της LDH ορού σε επίπεδα υψηλότερα από αυτά στα οποία βρισκόταν πριν από την έναρξη της θεραπείας, σε συνδυασμό με οποιοδήποτε από τα ακόλουθα: μείωση κατ' απόλυτη τιμή της τάξης του 25% και άνω στο μέγεθος του κλώνου ΠΝΑ (σε περίπτωση μη αραιώσης λόγω μετάγγισης) εντός μίας εβδομάδας ή λιγότερο, επίπεδα αιμοσφαιρίνης μικρότερα των 5 g/dl ή μείωση τους κατά περισσότερο από 4 g/dl εντός μίας εβδομάδας ή λιγότερο, στηθάγχη, μεταβολές της νοητικής κατάστασης, αύξηση των επιπέδων της κρεατινίνης ορού κατά 50% ή θρόμβωση. Οι ασθενείς που διακόπτουν την αγωγή με Soliris για τουλάχιστον 8 εβδομάδες πρέπει να παρακολουθούνται για την ανίχνευση σοβαρής αιμόλυσης και άλλων αντιδράσεων.

Στην περίπτωση σοβαρής αιμόλυσης μετά τη διακοπή της θεραπείας με Soliris πρέπει να εξετάζονται οι ακόλουθες διαδικασίες/θεραπείες: μετάγγιση αίματος (συμπυκνωμένα ερυθρά αιμοσφαίρια) ή αφαιμαζομετάγγιση, εάν από την κυτταρομετρία ροής διαπιστωθεί ότι τα ερυθρά αιμοσφαίρια τύπου ΠΝΑ υπερβαίνουν το 50% των συνολικών ερυθρών αιμοσφαιρίων, χορήγηση αντιπηκτικής θεραπείας, χορήγηση κορτικοστεροειδών, ή επανέναρξη της θεραπείας με Soliris. Σε κλινικές μελέτες της ΠΝΑ, 16 ασθενείς διέκοψαν τη χορήγηση του θεραπευτικού σχήματος με Soliris. Δεν παρουσιάστηκε σοβαρή αιμόλυση.

#### Διακοπή της Θεραπείας του aHUS

Επιπλοκές θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας (TMA) έχουν παρατηρηθεί στις 4 εβδομάδες και έως τις 127 εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας με Soliris σε ορισμένους ασθενείς. Η διακοπή της θεραπείας πρέπει να εξετάζεται μόνο εάν είναι ιατρικώς αιτιολογημένη.

Σε κλινικές μελέτες του aHUS, 61 ασθενείς (21 παιδιατρικοί ασθενείς) διέκοψαν τη θεραπεία με Soliris με διάμεση περίοδο παρακολούθησης των 24 εβδομάδων. Δεκαπέντε σοβαρές επιπλοκές θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας (TMA) σε 12 ασθενείς παρατηρήθηκαν μετά τη διακοπή της θεραπείας, και 2 σοβαρές επιπλοκές TMA παρουσιάστηκαν σε 2 επιπλέον ασθενείς που έλαβαν μειωμένο δοσολογικό σχήμα του Soliris εκτός του εγκεκριμένου δοσολογικού σχήματος (βλ. παράγραφο 4.2). Σοβαρές επιπλοκές TMA εμφανίστηκαν σε ασθενείς, ανεξάρτητα από το εάν είχαν ταυτοποιημένη γενετική μετάλλαξη, πολυμορφισμό υψηλού κινδύνου ή αυτο-αντίσωμα. Πρόσθετες σοβαρές ιατρικές επιπλοκές εμφανίστηκαν σε αυτούς τους ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων σοβαρής επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας, νοσηλείας σχετιζόμενης με τη νόσο και εξέλιξης σε νεφροπάθεια τελικού σταδίου που απαιτεί διύλιση. Παρά την επανέναρξη του Soliris μετά τη διακοπή, η εξέλιξη σε νεφροπάθεια τελικού σταδίου παρατηρήθηκε σε έναν ασθενή.

Εάν οι ασθενείς με aHUS διακόψουν τη θεραπεία με Soliris, πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα σοβαρών επιπλοκών θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας. Η παρακολούθηση μπορεί να είναι ανεπαρκής για την πρόβλεψη ή την πρόληψη σοβαρών επιπλοκών θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας σε ασθενείς με aHUS μετά τη διακοπή του Soliris.

Οι σοβαρές επιπλοκές θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας μετά τη διακοπή μπορούν να προσδιοριστούν από (i) μέτρηση οποιοδήποτε από τα δύο, ή κατ' επανάληψη μέτρηση του ενός από τα ακόλουθα: μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων κατά 25% ή περισσότερο σε σύγκριση είτε με την αρχική τιμή, είτε με το μέγιστο αριθμό των αιμοπεταλίων κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Soliris, αύξηση στην κρεατινίνη του ορού κατά 25% ή περισσότερο σε σύγκριση με την αρχική τιμή ή με την



ελάχιστη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Soliris, ή αύξηση στην LDH ορού κατά 25% ή περισσότερο σε σύγκριση με την αρχική τιμή ή με την ελάχιστη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Soliris, ή (ii) οποιαδήποτε από τα παρακάτω: μια μεταβολή στη νοητική κατάσταση ή κρίσεις, στηθάγχη ή δύσπνοια, ή θρόμβωση.

Στην περίπτωση σοβαρών επιπλοκών θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας μετά τη διακοπή της θεραπείας με Soliris πρέπει να εξετάζεται η επανέναρξη της θεραπείας με Soliris, η υποστηρικτική φροντίδα με PE/PI, ή κατάλληλα οργανοειδικά υποστηρικτικά μέτρα, συμπεριλαμβανόμενης της νεφρικής υποστήριξης με διύλιση, της αναπνευστικής υποστήριξης με μηχανική υποστήριξη της αναπνοής ή αντιπηκτική αγωγή.

#### Διακοπή της θεραπείας για ανθεκτική gMG:

Η χρήση του Soliris στη θεραπεία της ανθεκτικής gMG έχει μελετηθεί μόνο σε συνθήκες χρόνιας χορήγησης. Οι ασθενείς που διακόπτουν τη θεραπεία με Soliris θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για σημεία και συμπτώματα παρόξυνσης της νόσου.

#### Διακοπή της θεραπείας για NMOSD:

Η χρήση του Soliris στη θεραπεία της NMOSD έχει μελετηθεί μόνο σε συνθήκες χρόνιας χορήγησης και η επίδραση της διακοπής του Soliris δεν έχει προσδιοριστεί. Οι ασθενείς που διακόπτουν τη θεραπεία με Soliris θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για σημεία και συμπτώματα δυνητικής υποτροπής της NMOSD.

#### Εκπαιδευτικό Υλικό

Όλοι οι γιατροί που σκοπεύουν να συνταγογραφήσουν το Soliris πρέπει να βεβαιωθούν ότι είναι εξοικειωμένοι με τον Ιατρικό Οδηγό Συνταγογράφησης. Οι γιατροί πρέπει να συζητούν τα οφέλη και τους κινδύνους της θεραπείας με Soliris με τους ασθενείς και να τους παρέχουν το Φυλλάδιο με τις Πληροφορίες για τον Ασθενή και την Κάρτα Ασφάλειας του Ασθενούς.

Οι ασθενείς πρέπει να καθοδηγούνται ότι σε περίπτωση που εμφανίσουν πυρετό, πονοκέφαλο που συνοδεύεται από πυρετό και/ή δυσκαμψία του αυχένα ή ευαισθησία στο φως, πρέπει να αναζητήσουν άμεσα ιατρική φροντίδα, καθώς αυτά τα σημεία μπορεί να είναι ενδεικτικά της μηνιγγιτιδοκοκκικής λοίμωξης.

#### Περιεκτικότητα σε νάτριο

Αφού αραιωθεί με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 0,88 g νατρίου ανά 240 ml στη μέγιστη δόση, που ισοδυναμεί με 44,0% της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης 2 g νατρίου μέσω διατροφής, για έναν ενήλικα.

Αφού αραιωθεί με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 4,5 mg/ml (0,45%), αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 0,67 g νατρίου ανά 240 ml στη μέγιστη δόση, που ισοδυναμεί με 33,5% της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης 2 g νατρίου μέσω διατροφής, για έναν ενήλικα.

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων. Βάσει της δυνητικά ανασταλτικής επίδρασης της εκουλιζουμάμπης στην εξαρτώμενη από το συμπλήρωμα κυτταροτοξικότητα της ριτουξιμάμπης, η εκουλιζουμάμπη ενδέχεται να μειώσει τις αναμενόμενες φαρμακοδυναμικές επιδράσεις της ριτουξιμάμπης.

Έχει φανεί ότι η απομάκρυνση του πλάσματος και επαναμετάγγιση των έμμορφων στοιχείων (PE), η πλασμαφαίρεση (PP), η έγχυση με φρεσκοκατεψυγμένο πλάσμα (PI) και η ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη (IVIg) μειώνουν τα επίπεδα της εκουλιζουμάμπης στον ορό. Σε αυτά τα πλαίσια, απαιτείται συμπληρωματική δόση εκουλιζουμάμπης. Βλ. παράγραφο 4.2 για καθοδήγηση σε περίπτωση ταυτόχρονης θεραπείας με PE, PP, PI ή IVIg.

Ταυτόχρονη χρήση της εκουλιζουμάμπης με ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη (IVIg) μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα της εκουλιζουμάμπης. Παρακολουθήστε στενά για μειωμένη αποτελεσματικότητα της εκουλιζουμάμπης.

Η ταυτόχρονη χρήση εκουλιζουμάμπης με αποκλειστές του νεογνικού υποδοχέα Fc (FcRn) μπορεί να ελαττώσει τη συστηματική έκθεση και να μειώσει την αποτελεσματικότητα της εκουλιζουμάμπης. Να παρακολουθείτε στενά για τυχόν μειωμένη αποτελεσματικότητα της εκουλιζουμάμπης.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χρήσης επαρκούς αντισύλληψης για την αποφυγή εγκυμοσύνης και για τουλάχιστον 5 μήνες μετά την τελευταία δόση της θεραπείας με εκουλιζουμάμπη σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία.

##### Κύηση

Δεν διατίθενται καλά ελεγχόμενες μελέτες σε έγκυες γυναίκες που λαμβάνουν θεραπεία με εκουλιζουμάμπη. Δεδομένα σε περιορισμένο αριθμό κυήσεων που εκτέθηκαν σε εκουλιζουμάμπη (περιπτώσεις έκβασης εγκυμοσύνης λιγότερες από 300) υποδεικνύουν ότι δεν υπάρχει αυξημένος κίνδυνος εμβρυϊκής δυσπλασίας ή τοξικότητας στο έμβryo/νεογνό. Ωστόσο, λόγω της έλλειψης καλά ελεγχόμενων μελετών, οι αβεβαιότητες παραμένουν. Ως εκ τούτου, συνιστάται εξατομικευμένη ανάλυση οφέλους-κινδύνου πριν την έναρξη και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με εκουλιζουμάμπη σε έγκυες γυναίκες. Σε περίπτωση που μια τέτοια θεραπεία θεωρηθεί απαραίτητη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, συνιστάται στενή παρακολούθηση μητέρας και εμβρύου σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες γραμμές.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για την αναπαραγωγική ικανότητα σε ζώα για την εκουλιζουμάμπη (βλ. παράγραφο 5.3).

Το ανθρώπινο αντίσωμα IgG διαπερνά, ως γνωστόν, τον πλακούντιο φραγμό και, ως εκ τούτου, η εκουλιζουμάμπη μπορεί να προκαλέσει αναστολή του τερματικού συμπληρώματος στην εμβρυϊκή κυκλοφορία. Κατά συνέπεια, το Soliris δεν πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο.

##### Θηλασμός

Δεν αναμένεται επίδραση στα θηλάζοντα νεογέννητα/βρέφη καθώς διατίθενται περιορισμένα δεδομένα που υποδηλώνουν ότι η εκουλιζουμάμπη δεν απεκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Ωστόσο, λόγω των περιορισμών των διαθέσιμων δεδομένων, θα πρέπει να εξετάζονται τα οφέλη του θηλασμού στην ανάπτυξη και την υγεία μαζί με την κλινική ανάγκη της μητέρας για εκουλιζουμάμπη και τυχόν πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες στο θηλάζον παιδί από την εκουλιζουμάμπη ή από την υποκείμενη κατάσταση της μητέρας.

##### Γονιμότητα

Δεν έχει διεξαχθεί ειδική μελέτη της εκουλιζουμάμπης σχετικά με τη γονιμότητα.

#### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το Soliris δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

##### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Υποστηρικτικά δεδομένα για την ασφάλεια ελήφθησαν από 33 κλινικές μελέτες στο πλαίσιο των οποίων εκτέθηκαν στην εκουλιζουμάμπη 1.555 ασθενείς προερχόμενοι από πληθυσμούς ασθενών με μεσολαβούμενη από το συμπλήρωμα νόσο, συμπεριλαμβανομένων ΠΝΑ, aHUS, ανθεκτική gMG και

NMOSD. Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν η κεφαλαλγία (παρουσιάστηκε κυρίως κατά την αρχική φάση χορήγησης δόσης) και η πιο σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν η μηνιγγιτιδοκοκκική λοίμωξη.

#### Αναλυτικός πίνακας των ανεπιθύμητων ενεργειών

Στον πίνακα 1 παρατίθενται οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν από αυθόρμητες αναφορές και σε ολοκληρωμένες κλινικές δοκιμές εκουλιζουμάμπης, συμπεριλαμβανομένων μελετών για ΠΝΑ, aHUS, ανθεκτική gMG και NMOSD. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν με συχνότητα πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ) ή σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ) με την εκουλιζουμάμπη, κατηγοριοποιούνται ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα και ανά προτιμώμενο όρο. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

**Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε κλινικές δοκιμές εκουλιζουμάμπης, συμπεριλαμβανομένων ασθενών με ΠΝΑ, aHUS, ανθεκτική gMG και NMOSD, καθώς επίσης και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος**

Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με το MedDRA	Πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ )	Συχνές ( $\geq 1/100$ έως $< 1/10$ )	Όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$ )	Σπάνιες ( $\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$ )
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		Πνευμονία, Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, Βρογχίτιδα, Ρινοφαρυγγίτιδα, Ουρολοίμωξη, Έρπης στοματικός	Μηνιγγιτιδοκοκκική λοίμωξη <sup>β</sup> , Σηψαιμία, Σηπτική καταπληξία, Περιτονίτιδα, Λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος, Μυκητίαση, Ιογενής λοίμωξη, Απόστημα <sup>α</sup> , Κυτταρίτιδα, Γρίπη, Γαστρεντερική λοίμωξη, Κυστίτιδα, Λοίμωξη, Παραρρινοκολπίτιδα, Λοίμωξη των ούλων	Λοίμωξη από <i>Aspergillus</i> <sup>γ</sup> , Αρθρίτιδα βακτηριακή <sup>γ</sup> , Γονοκοκκική λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος, Λοίμωξη από <i>Haemophilus influenzae</i> , Λεύκη
Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)				Κακόηθες μελάνωμα, Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		Λευκοπενία, Αναιμία	Θρομβοπενία, Λεμφοπενία	Αιμόλυση*, Μη φυσιολογικός παράγοντας πήξης, Συγκόλληση των ερυθροκυττάρων, Νόσος πηκτικότητας
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			Αναφυλακτική αντίδραση, Υπερευαισθησία	
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος				Νόσος του Basedow
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης			Όρεξη μειωμένη	

Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με το MedDRA	Πολύ συχνές (≥1/10)	Συχνές (≥1/100 έως <1/10)	Όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100)	Σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000)
Ψυχιατρικές διαταραχές		Αϋπνία	Κατάθλιψη, Άγχος, Διακυμάνσεις της συναισθηματικής διάθεσης, Διαταραχή ύπνου	Ανόμαλα όνειρα
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Ζάλη	Παραίσθησία, Τρόμος, Δυσγευσία, Συγκοπή	
Οφθαλμικές διαταραχές			Όραση θαμπή	Ερεθισμός του επιπεφυκότα
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου			Εμβοές, Ίλιγγος	
Καρδιακές διαταραχές			Αίσθημα παλμών	
Αγγειακές διαταραχές		Υπέρταση	Ταχέως εξελισσόμενη υπέρταση, Υπόταση, Έξαψη, Φλεβική διαταραχή	Αιμάτωμα
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου		Βήχας, Στοματοφαρυγγικό άλγος	Δύσπνοια, Επίσταξη, Ερεθισμός του λαιμού, Ρινική συμφόρηση, Ρινόρροια	
Διαταραχές του γαστρεντερικού		Διάρροια, Έμετος, Ναυτία, Κοιλιακό άλγος	Δυσκοιλιότητα, Δυσπεψία, Διάταση της κοιλίας	Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, Άλγος των ούλων
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων				Ίκτερος
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Εξάνθημα, Κνησμός, Αλωπεκία	Κνίδωση, Ερύθημα, Πετέχειες, Υπεριδρωσία, Ξηροδερμία, Δερματίτιδα	Αποχρωματισμός δέρματος
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Αρθραλγία, Μυαλγία, Άλγος άκρου	Μυϊκοί σπασμοί, Οστικός πόνος, Οσφυαλγία, Αυχέναλγία	Τρισμός, Διόγκωση άρθρωσης
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών			Νεφρική δυσλειτουργία, Δυσουρία, Αιματουρία	
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού			Αυτόματη στύση πέους	Διαταραχές εμμήνου ρύσης
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Πυρεξία, Κόπωση, Γριππώδης συνδρομή	Οίδημα, Θωρακική δυσφορία, Εξασθένηση, Θωρακικό άλγος, Άλγος της θέσης έγχυσης, Ρίγη	Εξαγγείωση, Παραίσθησία της θέσης έγχυσης, Αίσθημα καύσου
Παρακλινικές εξετάσεις			Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη, Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη, γ-	Δοκιμασία Coombs θετική'

Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με το MedDRA	Πολύ συχνές (≥1/10)	Συχνές (≥1/100 έως <1/10)	Όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100)	Σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000)
			γλουταμυλτρανσφεράση αυξημένη, Αιματοκρίτης μειωμένος, Αιμοσφαιρίνη μειωμένη	
<b>Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών</b>		Αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση		

Συμπεριλαμβανόμενες μελέτες: άσθμα (C07-002), aHUS (C08-002, C08-003, C10-003, C10-004), δερματομυοσίτιδα (C99-006), ανθεκτική gMG (C08-001, ECU-MG-301, ECU-MG-302, ECU-MG-303), διαταραχή του φάσματος ασθενειών της οπτικής νευρομυελίτιδας (ECU-NMO-301, ECU-NMO-302), IMG (C99-004, E99-004), ΠΝΑ (C02-001, C04-001, C04-002, C06-002, C07-001, E02-001, E05-001, E07-001, M07-005, X03-001, X03-001A), ψωρίαση (C99-007), RA (C01-004, C97-001, C99-001, E01-004, E99-001), STEC-HUS (C11-001), SLE (C97-002). MedDRA έκδοση 24.1.

\* Βλ. παράγραφο «Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών».

<sup>α</sup> Το «Απόστημα» περιλαμβάνει την ακόλουθη ομάδα προτιμώμενων όρων: απόστημα του άκρου, απόστημα παχέος εντέρου, νεφρικό απόστημα, υποδόριο απόστημα, οδοντικό απόστημα, ηπατοσπληνικό απόστημα, περιορθικό απόστημα, απόστημα του ορθού.

<sup>β</sup> Η «Μηνιγγιτιδοκοκκική λοίμωξη» περιλαμβάνει την ακόλουθη ομάδα προτιμώμενων όρων: λοίμωξη από μηνιγγιτιδόκοκκο, σηψαιμία από μηνιγγιτιδόκοκκο, μηνιγγιτιδοκοκκική μηνιγγίτιδα, λοίμωξη από *Neisseria*.

<sup>γ</sup> Ανεπιθύμητες ενέργειες που διαπιστώθηκαν σε αναφορές μετά την κυκλοφορία του προϊόντος.

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Σε όλες τις κλινικές μελέτες, η πιο σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν η σηψαιμία από μηνιγγιτιδόκοκκο, η οποία είναι μια συχνή εκδήλωση των μηνιγγιτιδοκοκκικών λοιμώξεων σε ασθενείς υπό θεραπεία με Soliris (βλ. παράγραφο 4.4).

Έχουν αναφερθεί άλλα περιστατικά με τα είδη *Neisseria* συμπεριλαμβανομένης της σηψαιμίας από *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria sicca/subflava*, απροσδιόριστα είδη *Neisseria*.

Στο 2% των ασθενών με ΠΝΑ ανιχνεύθηκαν αντισώματα έναντι του Soliris με χρήση της μεθόδου προσδιορισμού ELISA, στο 3% των ασθενών με aHUS και στο 2% των ασθενών με NMOSD με χρήση της μεθόδου ECL bridging format assay. Σε ελεγχόμενες από εικονικό φάρμακο μελέτες για ανθεκτική gMG, δεν παρατηρήθηκαν αντισώματα κατά του φαρμάκου. Όπως συμβαίνει με όλες τις πρωτεΐνες, υπάρχει πιθανότητα ανοσογονικότητας.

Έχουν αναφερθεί περιστατικά αιμόλυσης στην περίπτωση παράληψης ή καθυστέρησης λήψης της δόσης Soliris σε κλινικές δοκιμές ΠΝΑ (βλ. επίσης παράγραφο 4.4).

Έχουν αναφερθεί επιπλοκές θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας στην περίπτωση παράληψης ή καθυστέρησης λήψης της δόσης Soliris σε κλινικές δοκιμές aHUS (βλ. επίσης παράγραφο 4.4).

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε παιδιά και εφήβους ασθενείς με ΠΝΑ (ηλικίας 11 ετών έως κάτω των 18 ετών) που συμπεριελήφθησαν στην παιδιατρική ΠΝΑ μελέτη M07-005, το προφίλ ασφάλειας ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε σε ενήλικες με ΠΝΑ ασθενείς. Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια που αναφέρθηκε σε παιδιατρικούς ασθενείς ήταν η κεφαλαλγία.

Σε παιδιατρικούς ασθενείς με aHUS (ηλικίας 2 μηνών έως κάτω των 18 ετών) που συμμετείχαν στις μελέτες aHUS C08-002, C08-003, C09-001r και C10-003, το προφίλ ασφάλειας φάνηκε να είναι παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε σε ενήλικες ασθενείς με aHUS. Τα προφίλ ασφάλειας στις διάφορες παιδιατρικές ηλικιακές υποομάδες φάνηκαν να είναι παρόμοια.

Σε παιδιατρικούς ασθενείς με ανθεκτική gMG (ηλικίας 12 έως κάτω των 18 ετών) που συμμετείχαν στη μελέτη ECU-MG-303, το προφίλ ασφάλειας φάνηκε να είναι παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε σε ενήλικες ασθενείς με ανθεκτική gMG.

Το Soliris δεν έχει μελετηθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς με NMOSD.

#### Πληθυσμός ηλικιωμένων

Δεν αναφέρθηκε καμία συνολική διαφορά στην ασφάλεια μεταξύ των ηλικιωμένων (ηλικίας  $\geq$  65 ετών) και των νεότερων ασθενών με ανθεκτική gMG (ηλικίας  $<$  65 ετών) (βλ. παράγραφο 5.1).

#### Ασθενείς με άλλες νόσους

##### *Δεδομένα Σχετικά με την Ασφάλεια προερχόμενα από Άλλες Κλινικές Μελέτες*

Δεδομένα τεκμηρίωσης της ασφάλειας ελήφθησαν από 12 ολοκληρωμένες κλινικές μελέτες στο πλαίσιο των οποίων εκτέθηκαν στην εκουλιζουμάμπη 934 ασθενείς προερχόμενοι από άλλους πληθυσμούς ασθενών που δεν έπασχαν από ΠΝΑ, aHUS, ανθεκτική gMG ή NMOSD. Υπήρξε ένας μη εμβολιασμένος ασθενής στον οποίο διαγνώστηκε ιδιοπαθής μεμβρανώδης σπειραματονεφροπάθεια και ο οποίος υπέστη μηνιγγιτιδοκοκκική μηνιγγίτιδα. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ασθενείς που δεν έπασχαν από ΠΝΑ, aHUS, ανθεκτική gMG ή NMOSD, ήταν παρόμοιες με εκείνες που αναφέρθηκαν σε ασθενείς με ΠΝΑ, aHUS, ανθεκτική gMG ή NMOSD (βλ. Πίνακα 1 παραπάνω). Δεν προέκυψαν συγκεκριμένες ανεπιθύμητες ενέργειες από τις εν λόγω κλινικές δοκιμές.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Δεν αναφέρθηκε καμία περίπτωση υπερδοσολογίας σε καμία από τις κλινικές μελέτες.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Εκλεκτικοί ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες, κωδικός ATC: L04AJ01

Το Soliris είναι ένα ανασυνδυσμένο ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα IgG<sub>2/4k</sub>, το οποίο δεσμεύεται στην ανθρώπινη πρωτεΐνη C5 του συμπληρώματος και αναστέλλει την ενεργοποίηση του τερματικού συμπληρώματος. Το αντίσωμα του Soliris περιλαμβάνει ανθρώπινης προέλευσης σταθερές περιοχές και περιοχές καθορισμού της συμπληρωματικότητας προερχόμενες από ποντικό και προσδεμένες μέσω εμβολιασμού στις ανθρώπινες μεταβλητές περιοχές πλαισίου της ελαφριάς και της βαριάς αλυσίδας. Το Soliris αποτελείται από δύο βαριές αλυσίδες των 448 αμινοξέων και από δύο ελαφριές αλυσίδες των 214 αμινοξέων και έχει μοριακό βάρος περίπου 148 kDa.

Το Soliris παράγεται σε ένα σύστημα έκφρασης του μυελώματος του ποντικού (κυτταρική γραμμή NS0) και καθαρίζεται μέσω χρωματογραφίας συγγένειας και χρωματογραφίας ιοντοανταλλαγής. Η διαδικασία παρασκευής της χύδην φαρμακευτικής ουσίας περιλαμβάνει επίσης ειδικές διαδικασίες αδρανοποίησης ιών και καθαρισμού.

## Μηχανισμός δράσης

Η εκουλιζουμάμπη, η δραστική ουσία του Soliris, είναι ένας αναστολέας του τερματικού συμπληρώματος ο οποίος δεσμεύεται ειδικά, με υψηλή συγγένεια, στην πρωτεΐνη C5 του συμπληρώματος, αναστέλλοντας κατ' αυτόν τον τρόπο τη διάσπαση σε C5a και C5b και αποτρέποντας τη δημιουργία του συμπλέγματος C5b-9 του τερματικού συμπληρώματος. Η εκουλιζουμάμπη διατηρεί τα πρώιμα συστατικά της ενεργοποίησης του συμπληρώματος τα οποία είναι απαραίτητα για την οψωνινοποίηση των μικροοργανισμών και την απομάκρυνση των ανοσοσυμπλεγμάτων.

Σε ασθενείς με ΠΝΑ, η μη ελεγχόμενη ενεργοποίηση του τερματικού συμπληρώματος και η επακόλουθη μεσολαβούμενη από το συμπλήρωμα ενδαγγειακή αιμόλυση παρεμποδίζονται με τη θεραπεία με το Soliris.

Στην πλειονότητα των ασθενών με ΠΝΑ, για την ουσιαστικά πλήρη αναστολή της μεσολαβούμενης από το τερματικό συμπλήρωμα ενδαγγειακής αιμόλυσης επαρκούν συγκεντρώσεις της εκουλιζουμάμπης στον ορό της τάξης των 35 μικρογραμμάρια/ml περίπου.

Η χρόνια χορήγηση του Soliris σε ασθενείς με ΠΝΑ είχε ως αποτέλεσμα μια ταχεία και διατηρούμενη μείωση της μεσολαβούμενης από το συμπλήρωμα αιμολυτικής δράσης.

Σε ασθενείς με aHUS, η μη ελεγχόμενη ενεργοποίηση του τερματικού συμπληρώματος και η επακόλουθη μεσολαβούμενη από το συμπλήρωμα θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια παρεμποδίζονται με τη θεραπεία με Soliris.

Όλοι οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Soliris, σύμφωνα με τις συστάσεις, έδειξαν ταχεία και διατηρούμενη μείωση της δράσης του τερματικού συμπληρώματος. Για την ουσιαστικά πλήρη αναστολή της δράσης του τερματικού συμπληρώματος σε όλους τους ασθενείς με aHUS επαρκούν συγκεντρώσεις της εκουλιζουμάμπης στον ορό της τάξης των 50-100 μικρογραμμάρια/ml περίπου.

Η χρόνια χορήγηση του Soliris σε ασθενείς με aHUS είχε ως αποτέλεσμα μια ταχεία και διατηρούμενη μείωση της μεσολαβούμενης από το συμπλήρωμα θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας.

Σε ασθενείς με ανθεκτική gMG, η ανεξέλεγκτη ενεργοποίηση του τερματικού συμπληρώματος προκαλεί εξαρτώμενη από το σύμπλεγμα μεμβρανικής επίθεσης (MAC) λύση και εξαρτώμενη από το C5a φλεγμονή στη νευρομυϊκή σύναψη (NMJ) που οδηγεί σε ανεπάρκεια της νευρομυϊκής μετάδοσης.

Η χρόνια χορήγηση του Soliris έχει ως αποτέλεσμα την άμεση, πλήρη και διατηρούμενη αναστολή της δράσης του τερματικού συμπληρώματος (συγκεντρώσεις της εκουλιζουμάμπης στον ορό  $\geq 116$  μικρογραμμάρια/ml).

Σε ασθενείς με NMOSD, η ανεξέλεγκτη ενεργοποίηση του τερματικού συμπληρώματος, που προκλήθηκε από αυτοαντισώματα κατά της AQP4, οδηγεί στη δημιουργία εξαρτώμενης από το MAC και το C5a φλεγμονής που καταλήγει σε νέκρωση αστροκυττάρων και αυξημένη διαπερατότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, καθώς και θάνατο των περιβαλλόντων ολιγοδενδροκυττάρων και νευρώνων. Η χρόνια χορήγηση του Soliris έχει ως αποτέλεσμα την άμεση, πλήρη και διατηρούμενη αναστολή της δράσης του τερματικού συμπληρώματος (συγκεντρώσεις της εκουλιζουμάμπης στον ορό  $\geq 116$  μικρογραμμάρια/ml).

## Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

### *Παροξυσμική Νυχτερινή Αιμοσφαιρινουρία*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Soliris στη θεραπεία ασθενών με ΠΝΑ με αιμόλυση αξιολογήθηκαν σε μια τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διάρκειας 26 εβδομάδων (C04-001). Ασθενείς με ΠΝΑ υποβλήθηκαν επίσης σε θεραπεία με Soliris στο πλαίσιο μιας μελέτης ενός μόνου σκέλους διάρκειας 52 εβδομάδων (C04-002), και μιας μακροχρόνιας μελέτης επέκτασης (E05-001). Πριν από τη λήψη του Soliris, οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε εμβολιασμό κατά του μηνιγγιτιδοκόκκου. Σε όλες τις μελέτες, η δόση της εκουλιζουμάμπης ήταν 600 mg χορηγούμενη κάθε  $7 \pm 2$  ημέρες επί 4 εβδομάδες, ακολουθούμενη, μετά την παρέλευση των 4 εβδομάδων, από τη χορήγηση 900 mg κάθε  $7 \pm 2$  ημέρες και, εν συνεχεία, από δόση 900 mg κάθε

14 ± 2 ημέρες για την υπόλοιπη διάρκεια της μελέτης. Το Soliris χορηγήθηκε με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 25 - 45 λεπτών (35 λεπτά ± 10 λεπτά). Για το χαρακτηρισμό της φυσικής πορείας της ΠΝΑ σε ασθενείς που δεν έλαβαν θεραπεία και των κλινικών αποτελεσμάτων κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Soliris, δημιουργήθηκε επίσης ένα μη-παρεμβατικό Μητρώο παρακολούθησης σε ασθενείς με ΠΝΑ (M07-001).

Στη μελέτη C04-001 (TRIUMPH), ασθενείς με ΠΝΑ με τουλάχιστον 4 μεταγγίσεις κατά τους 12 προηγούμενους μήνες, αναλογία ερυθρών αιμοσφαιρίων τύπου ΠΝΑ σε ποσοστό 10%, διαπιστωμένη κατόπιν ανίχνευσης με κυτταρομετρία ροής, και με επίπεδα αιμοπεταλίων τουλάχιστον 100.000/μικρολίτρο τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν είτε Soliris (n = 43) είτε εικονικό φάρμακο (n = 44). Πριν από την τυχαιοποίηση, όλοι οι ασθενείς συμμετείχαν σε ένα στάδιο αρχικής παρακολούθησης ούτως ώστε να εκτιμηθεί η ανάγκη μετάγγισης ερυθρών αιμοσφαιρίων και να οριστεί μια τιμή αναφοράς της συγκέντρωσης της αιμοσφαιρίνης ως δείκτης της σταθεροποίησης της αιμοσφαιρίνης και του αποτελέσματος της μετάγγισης στον κάθε ασθενή. Η τιμή αναφοράς της αιμοσφαιρίνης σε συμπτωματικούς ασθενείς ήταν μικρότερη ή ίση με 9 g/dl, ενώ σε ασυμπτωματικούς ασθενείς μικρότερη ή ίση με 7 g/dl. Τα πρωτεύοντα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας ήταν η σταθεροποίηση της αιμοσφαιρίνης (ασθενείς οι οποίοι διατήρησαν τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης άνω της τιμής αναφοράς και απέφυγαν τη μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων καθόλη τη διάρκεια των 26 εβδομάδων της μελέτης) και η ανάγκη μετάγγισης. Τα δευτερεύοντα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας ήταν η κόπωση και η σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής. Η αιμόλυση παρακολούθηθηκε κυρίως μέσω του υπολογισμού των επιπέδων της LDH ορού, ενώ η αναλογία των ερυθρών αιμοσφαιρίων τύπου ΠΝΑ προσδιορίστηκε μέσω κυτταρομετρίας ροής. Οι ασθενείς υπό αντιπηκτική θεραπεία και συστηματική θεραπεία με κορτικοστεροειδή κατά την έναρξη της θεραπείας συνέχισαν την αγωγή τους. Καταγράφηκαν τα βασικά χαρακτηριστικά κατά την έναρξη (βλ. Πίνακα 2).

Στο πλαίσιο της μη ελεγχόμενης μελέτης C04-002 (SHEPHERD), σε ασθενείς ΠΝΑ με μία τουλάχιστον μετάγγιση στους 24 προηγούμενους μήνες και με τουλάχιστον 30.000 αιμοπετάλια/μικρολίτρο χορηγήθηκε Soliris επί διάστημα 52 εβδομάδων. Οι ταυτόχρονα χορηγούμενες θεραπείες περιελάμβαναν αντιθρομβωτικούς παράγοντες στο 63% των ασθενών και συστηματικά κορτικοστεροειδή στο 40% των ασθενών. Τα χαρακτηριστικά κατά την έναρξη παρατίθενται στον πίνακα 2.

**Πίνακας 2: Δημογραφικά στοιχεία και χαρακτηριστικά ασθενών που συμμετείχαν στις μελέτες C04-001 και C04-002**

Παράμετρος	C04-001		C04-002
	Εικονικό φάρμακο N = 44	Soliris N = 43	Soliris N = 97
Μέση ηλικία (τυπική απόκλιση)	38,4 (13,4)	42,1 (15,5)	41,1 (14,4)
Φύλο – Θήλυ (%)	29 (65,9)	23 (53,5)	49 (50,5)
Ιστορικό απλαστικής αναιμίας ή μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου (MDS) (%)	12 (27,3)	8 (18,7)	29 (29,9)
Συγχορηγούμενα αντιπηκτικά (%)	20 (45,5)	24 (55,8)	59 (61)
Συγχορηγούμενα στεροειδή/Ανοσοκατασταλτικές θεραπείες (%)	16 (36,4)	14 (32,6)	46 (47,4)
Διακοπή θεραπείας	10	2	1
Συμπυκνωμένα ερυθρά αιμοσφαίρια (PRBC) τους προηγούμενους 12 μήνες	17,0 (13,5, 25,0)	18,0 (12,0, 24,0)	8,0 (4,0, 24,0) <sup>4</sup>



	C04-001		C04-002
Παράμετρος	Εικονικό φάρμακο N = 44	Soliris N = 43	Soliris N = 97
(διάμεση τιμή (Q1,Q3))			
Μέση συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης (Hgb) (g/dl) ως προς την τιμή αναφοράς (τυπική απόκλιση)	7,7 (0,75)	7,8 (0,79)	Δεν εφαρμόζεται
Επίπεδα γαλακτικής αφυδρογονάσης (LDH) πριν από τη θεραπεία (διάμεση τιμή, U/l)	2.234,5	2.032,0	2.051,0
Ελεύθερη αιμοσφαιρίνη στην έναρξη της θεραπείας (διάμεση τιμή, mg/dl)	46,2	40,5	34,9

Στη μελέτη TRIUMPH, οι υπό μελέτη ασθενείς που έλαβαν Soliris εμφάνισαν, σε σύγκριση με τους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο, σημαντικά μειωμένα επίπεδα ( $p < 0,001$ ) αιμόλυσης και κατ' επέκταση βελτίωση της αναιμίας, όπως υποδεικνύεται από την αυξημένη σταθεροποίηση της αιμοσφαιρίνης και την υποχώρηση της ανάγκης μετάγγισης ερυθρών αιμοσφαιρίων (βλ. Πίνακα 3). Οι επιδράσεις αυτές παρατηρήθηκαν σε ασθενείς και των τριών υποομάδων στους οποίους μεταγγίστηκαν ερυθρά αιμοσφαίρια πριν από την έναρξη της μελέτης (4-14 μονάδες, 15-25 μονάδες, > 25 μονάδες). Μετά από 3 εβδομάδες θεραπείας με Soliris, οι ασθενείς ανέφεραν μείωση της κόπωσης και βελτίωση της σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητα ζωής. Λόγω του μεγέθους του δείγματος και της διάρκειας της μελέτης, δεν κατέστη εφικτός ο προσδιορισμός των επιδράσεων του Soliris στα θρομβωτικά επεισόδια. Στο πλαίσιο της μελέτης SHEPHERD, 96 εκ των 97 συμμετεχόντων ασθενών ολοκλήρωσαν τη μελέτη (ένας ασθενής απεβίωσε λόγω θρομβωτικού επεισοδίου). Όπως προέκυψε από τη μέτρηση των επιπέδων της LDH ορού, καθόλη τη διάρκεια της θεραπείας διατηρήθηκε μια μείωση της ενδαγγειακής αιμόλυσης, η οποία συνοδεύτηκε από αυξημένη αποφυγή της μετάγγισης, υποχώρηση της ανάγκης για μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων και μειωμένη κόπωση. Βλέπε Πίνακα 3.

**Πίνακας 3: Αποτελεσματικότητα στις μελέτες C04-001 και C04-002**

	C04-001			C04-002*	
	Εικονικό φάρμακο N = 44	Soliris N = 43	Τιμή P	Soliris N = 97	Τιμή P
Ποσοστό ασθενών με σταθεροποιημένα επίπεδα αιμοσφαιρίνης στο τέλος της μελέτης	0	49	< 0,001	Δεν εφαρμόζεται	
Συμπυκνωμένα ερυθρά αιμοσφαίρια που μεταγγίστηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας (διάμεση τιμή)	10	0	< 0,001	0	< 0,001
Αποφυγή της μετάγγισης κατά τη διάρκεια της θεραπείας (%)	0	51	< 0,001	51	< 0,001
Επίπεδα γαλακτικής αφυδρογονάσης (LDH) στο τέλος της μελέτης (διάμεση τιμή, U/l)	2.167	239	< 0,001	269	< 0,001
Περιοχή της LDH κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης (AUC) στο τέλος της μελέτης (διάμεση τιμή, U/l x Ημέρα)	411.822	58.587	< 0,001	-632.264	< 0,001
Ελεύθερη αιμοσφαιρίνη στο τέλος της μελέτης (διάμεση τιμή, mg/dl)	62	5	< 0,001	5	< 0,001
FACIT-Κόπωση (μέγεθος επίδρασης)		1,12	< 0,001	1,14	< 0,001

\*Τα αποτελέσματα της μελέτης C04-002 αναφέρονται σε συγκρίσεις πριν και μετά τη θεραπεία.

Από τους 195 ασθενείς που συμμετείχαν τις μελέτες C04-001, C04-002 και σε άλλες αρχικές μελέτες, οι ασθενείς ΠΝΑ υπό θεραπεία με Soliris συμμετείχαν σε μια μακροχρόνια μελέτη επέκτασης (E05-001). Σε όλους τους ασθενείς διατηρήθηκε η μείωση της ενδαγγειακής αιμόλυσης καθόλη την περίοδο έκθεσης στο Soliris, η διάρκεια της οποίας κυμάνθηκε από 10 έως 54 μήνες. Κατά την περίοδο αυτή, τα θρομβωτικά επεισόδια που εκδηλώθηκαν με το Soliris ήταν λιγότερα από ό,τι πριν από την έναρξη της θεραπείας για το ίδιο χρονικό διάστημα. Εντούτοις, η διαπίστωση αυτή έγινε στο πλαίσιο των μη ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών.

Το Μητρώο της ΠΝΑ (M07-001) χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας του Soliris σε ασθενείς με ΠΝΑ χωρίς ιστορικό μεταγγίσεων RBC. Αυτοί οι ασθενείς είχαν υψηλή ενεργότητα της νόσου οριζόμενη από υψηλή αιμόλυση (LDH  $\geq 1,5$  x ULN) και την παρουσία σχετιζόμενων κλινικών συμπτωμάτων: κόπωση, αιμοσφαιρινουρία, κοιλιακό άλγος, λαχάνιασμα (δύσπνοια), αναιμία (αιμοσφαιρίνη <100 g/l), μείζονος σημασίας αγγειακή ανεπιθύμητη ενέργεια (συμπεριλαμβανομένης της θρόμβωσης), δυσφαγία, ή στυτική δυσλειτουργία.

Στο Μητρώο της ΠΝΑ, στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Soliris παρατηρήθηκε ότι μειώθηκε η αιμόλυση και τα σχετιζόμενα συμπτώματα. Στους 6 μήνες, οι ασθενείς χωρίς ιστορικό μεταγγίσεων RBC που έλαβαν θεραπεία με Soliris είχαν σημαντικά ( $p < 0,001$ ) μειωμένα επίπεδα LDH (διάμεση

τιμή LDH 305 U/l, Πίνακας 4). Επιπροσθέτως, το 74% των ασθενών χωρίς ιστορικό μεταγγίσεων και οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Soliris εμφάνισαν κλινικά σημαντικές βελτιώσεις στη βαθμολογία FACIT-Κόπωση (δηλαδή, αύξηση κατά 4 βαθμούς ή περισσότερους) και το 84% στη βαθμολογία κόπωσης EORTC (δηλαδή, μείωση κατά 10 βαθμούς ή περισσότερους).

**Πίνακας 4: Εκβάσεις Αποτελεσματικότητας (επίπεδα LDH και FACIT-Κόπωση) σε Ασθενείς με ΠΝΑ Χωρίς Ιστορικό Μεταγγίσεων στο μητρώο M07-001**

Παράμετρος	M07-001	
	Soliris	Χωρίς μετάγγιση
Επίπεδο LDH κατά την έναρξη (διάμεση τιμή, U/l)	N=43 1447	
Επίπεδο LDH στους 6 μήνες (διάμεση τιμή, U/l)	N=36 305	
Βαθμολογία FACIT-Κόπωση κατά την έναρξη (διάμεση τιμή)	N=25 32	
Βαθμολογία FACIT-Κόπωση κατά την τελευταία διαθέσιμη αξιολόγηση (διάμεση τιμή)	N=31 44	

Η βαθμολογία FACIT-Κόπωση μετράται σε μια κλίμακα από 0-52, με τις υψηλότερες τιμές να υποδεικνύουν λιγότερη κόπωση

#### *Άτυπο Αιμολυτικό Ουραιμικό Σύνδρομο*

Τα δεδομένα από 100 ασθενείς σε τέσσερις προοπτικές ελεγχόμενες μελέτες, τρεις σε ενήλικες και έφηβους ασθενείς (C08-002A/B, C08-003A/B, C10-004), μια σε παιδιατρικούς και έφηβους ασθενείς (C10-003) και 30 ασθενείς σε μια αναδρομική μελέτη (C09-001r) χρησιμοποιήθηκαν προκειμένου να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα του Soliris στη θεραπεία του aHUS.

Η μελέτη C08-002A/B ήταν μια προοπτική, ελεγχόμενη, ανοιχτού σχεδιασμού μελέτη στην οποία συμμετείχαν ασθενείς στην πρώιμη φάση του aHUS με ένδειξη κλινικών εκδηλώσεων θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας με αριθμό αιμοπεταλίων  $\leq 150 \times 10^9/l$  παρά τη PE/PI, και τιμές της LDH και κρεατινίνης του ορού πάνω από τα φυσιολογικά όρια. Η μελέτη C08-003A/B ήταν μια προοπτική, ελεγχόμενη, ανοιχτού σχεδιασμού μελέτη στην οποία συμμετείχαν ασθενείς με μακροχρόνιο aHUS χωρίς εμφανή ένδειξη κλινικών εκδηλώσεων θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας και υποβάλλονταν σε χρόνια PE/PI ( $\geq 1$  αγωγή PE/PI κάθε δύο εβδομάδες και όχι για περισσότερες από 3 αγωγές PE/PI/εβδομάδα για τουλάχιστον 8 εβδομάδες πριν την πρώτη δόση). Οι ασθενείς σε αμφότερες τις προοπτικές μελέτες υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Soliris για 26 εβδομάδες και οι περισσότεροι ασθενείς συμμετείχαν σε μια μακροχρόνια, ανοιχτού σχεδιασμού, μελέτη παράτασης. Όλοι οι ασθενείς που συμμετείχαν σε αμφότερες τις προοπτικές μελέτες είχαν επίπεδο ADAMTS-13 άνω του 5%.

Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε εμβολιασμό κατά του μηνιγγοτιδόκοκκου πριν από τη λήψη Soliris ή έλαβαν προφυλακτική θεραπεία με τα κατάλληλα αντιβιοτικά έως 2 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό. Σε όλες τις μελέτες, η δόση του Soliris σε ενήλικες και έφηβους ασθενείς με aHUS ήταν 900 mg κάθε 7  $\pm$  2 ημέρες για 4 εβδομάδες, ακολουθούμενη από 1.200 mg μετά από 7  $\pm$  2 ημέρες και έπειτα 1.200 mg κάθε 14  $\pm$  2 ημέρες για τη διάρκεια της μελέτης. Το Soliris χορηγήθηκε με ενδοφλέβια έγχυση επί 35 λεπτά. Το δοσολογικό σχήμα σε παιδιατρικούς ασθενείς και σε εφήβους που ζύγιζαν λιγότερο από 40 kg καθορίστηκε βάσει της φαρμακοκινητικής (ΦΚ) προσομοίωσης η οποία προσδιόρισε τη συνιστώμενη δόση και το σχήμα βάσει του σωματικού βάρους (βλ. παράγραφο 4.2).

Τα πρωταρχικά τελικά σημεία περιλάμβαναν τη μεταβολή του αριθμού των αιμοπεταλίων σε σχέση με την έναρξη της μελέτης C08-002A/B και την κατάσταση θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας (TMA) ελεύθερης συμβαμάτων στη μελέτη C08-003A/B. Επιπρόσθετα τελικά σημεία περιλάμβαναν το

ρυθμό παρέμβασης TMA, την αιματολογική ομαλοποίηση, την πλήρη απόκριση TMA, τις μεταβολές στην LDH, τη νεφρική λειτουργία και την ποιότητα ζωής. Η ελεύθερη συμβαμάτων TMA κατάσταση ορίστηκε ως η απουσία για τουλάχιστον 12 εβδομάδες των ακόλουθων: μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων κατά > 25% από την αρχική τιμή, PE/PI, και νέα διύλιση. Οι παρεμβάσεις TMA ορίστηκαν ως PE/PI ή η νέα διύλιση. Η αιματολογική ομαλοποίηση ορίστηκε ως η ομαλοποίηση του αριθμού των αιμοπεταλίων και η διατήρηση των επιπέδων LDH για  $\geq 2$  διαδοχικές μετρήσεις για  $\geq 4$  εβδομάδες. Η πλήρης ανταπόκριση της TMA ορίστηκε ως η αιματολογική ομαλοποίηση και ως μια μείωση της κρεατινίνης ορού  $\geq 25\%$  που διατηρήθηκε σε  $\geq 2$  συνεχόμενες μετρήσεις για  $\geq 4$  εβδομάδες.

Τα χαρακτηριστικά κατά την έναρξη παρουσιάζονται στον Πίνακα 5.

**Πίνακας 5: Δημογραφικά στοιχεία και χαρακτηριστικά των ασθενών στις μελέτες C08-002A/B και C08-003A/B**

Παράμετρος	C08-002A/B	C08-003A/B
	Soliris N = 17	Soliris N = 20
Χρόνος από την πρώτη διάγνωση έως τη διαλογή σε μήνες, διάμεση τιμή (min, max)	10 (0,26, 236)	48 (0,66, 286)
Χρόνος από την τρέχουσα κλινική εκδήλωση TMA μέχρι τη διαλογή σε μήνες, διάμεση τιμή (min, max)	< 1 (<1, 4)	9 (1, 45)
Αριθμός συνεδριών PE/PI για την τρέχουσα κλινική εκδήλωση TMA, διάμεση τιμή (min, max)	17 (2, 37)	62 (20, 230)
Αριθμός συνεδριών PE/PI εντός 7 ημερών πριν από την πρώτη δόση εκουλιζουμάμπης, διάμεση τιμή (min, max)	6 (0, 7)	2 (1, 3)
Αρχική τιμή του αριθμού των αιμοπεταλίων ( $\times 10^9/l$ ), μέση τιμή (SD)	109 (32)	228 (78)
Αρχική τιμή της LDH (U/l), μέση τιμή (SD)	323 (138)	223 (70)
Ασθενείς χωρίς ταυτοποιημένη μετάλλαξη, n (%)	4 (24)	6 (30)

Οι ασθενείς στη μελέτη για το aHUS C08-002A/B έλαβαν Soliris για τουλάχιστον 26 εβδομάδες. Μετά την ολοκλήρωση της αρχικής περιόδου θεραπείας διάρκειας 26 εβδομάδων, οι περισσότεροι ασθενείς συνέχισαν να λαμβάνουν Soliris με την εγγραφή τους σε μια μελέτη παράτασης. Στη μελέτη για το aHUS C08-002A/B, η διάμεση διάρκεια της θεραπείας με Soliris ήταν περίπου 100 εβδομάδες (εύρος: 2 εβδομάδες έως 145 εβδομάδες).

Μείωση της δράσης του τερματικού συμπληρώματος και αύξηση του αριθμού των αιμοπεταλίων σε σχέση με τα αρχικά επίπεδα, παρατηρήθηκαν μετά την έναρξη του Soliris. Μείωση της δράσης του τερματικού συμπληρώματος παρατηρήθηκε σε όλους τους ασθενείς μετά την έναρξη του Soliris. Στον πίνακα 6 συνοψίζονται οι εκβάσεις αποτελεσματικότητας για τη μελέτη C08-002A/B για το aHUS. Όλες οι τιμές των τελικών σημείων αποτελεσματικότητας βελτιώθηκαν ή διατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια της 2 ετούς θεραπείας. Η πλήρης απόκριση της TMA διατηρήθηκε από όλους όσους ανταποκρίθηκαν. Όταν η θεραπεία συνεχίστηκε για περισσότερες από 26 εβδομάδες, δύο επιπλέον ασθενείς πέτυχαν και διατήρησαν πλήρη απόκριση της TMA λόγω ομαλοποίησης της LDH (1 ασθενής) και μείωσης της κρεατινίνης του ορού (2 ασθενείς).

Η νεφρική λειτουργία, όπως μετράται από τον eGFR, βελτιώθηκε και διατηρήθηκε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Soliris. Τέσσερις από τους πέντε ασθενείς στους οποίους απαιτήθηκε διύλιση, κατά την έναρξη της μελέτης ήταν σε θέση να διακόψουν τη διύλιση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Soliris, και ένας ασθενής ανέπτυξε μια νέα απαίτηση διύλισης. Οι ασθενείς ανέφεραν βελτίωση της ποιότητας ζωής που σχετίζεται με την υγεία (QoL).

Στη μελέτη για το aHUS C08-002A/B, οι αποκρίσεις στο Soliris ήταν παρόμοιες σε ασθενείς με και χωρίς ταυτοποιημένες μεταλλάξεις γονιδίων που κωδικοποιούν για τις ρυθμιστικές πρωτεΐνες του συμπληρώματος.

Οι ασθενείς στη μελέτη για το aHUS C08-003A/B έλαβαν Soliris για τουλάχιστον 26 εβδομάδες. Μετά την ολοκλήρωση της αρχικής περιόδου θεραπείας διάρκειας 26 εβδομάδων, οι περισσότεροι ασθενείς συνέχισαν να λαμβάνουν Soliris με την εγγραφή τους σε μια μελέτη παράτασης. Στη μελέτη για το aHUS C08-003A/B, η διάμεση διάρκεια της θεραπείας με Soliris ήταν περίπου 114 εβδομάδες (εύρος: 26 έως 129 εβδομάδες). Στον πίνακα 6 συνοψίζονται οι εκβάσεις αποτελεσματικότητας για τη μελέτη C08-003A/B για το aHUS.

Στη μελέτη για το aHUS C08-003A/B, οι αποκρίσεις στο Soliris ήταν παρόμοιες σε ασθενείς με και χωρίς ταυτοποιημένες μεταλλάξεις γονιδίων που κωδικοποιούν για τις ρυθμιστικές πρωτεΐνες του συμπληρώματος. Παρατηρήθηκε μείωση της δράσης του τερματικού συμπληρώματος σε όλους τους ασθενείς μετά την έναρξη του Soliris. Όλες οι τιμές των τελικών σημείων αποτελεσματικότητας βελτιώθηκαν ή διατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια της 2 ετούς θεραπείας. Η πλήρης απόκριση της TMA διατηρήθηκε από όλους όσους ανταποκρίθηκαν. Όταν η θεραπεία συνεχίστηκε για περισσότερες από 26 εβδομάδες, έξι επιπλέον ασθενείς πέτυχαν και διατήρησαν πλήρη απόκριση της TMA λόγω μείωσης της κρεατινίνης του ορού. Κανένας ασθενής δεν χρειάστηκε νέα δόση με το Soliris. Η νεφρική λειτουργία, όπως μετρήθηκε από τη διάμεση eGFR, αυξήθηκε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Soliris.

**Πίνακας 6: Εκβάσεις Αποτελεσματικότητας στις Προοπτικές Μελέτες aHUS C08-002A/B και C08-003A/B**

	C08-002A/B N=17		C08-003A/B N=20	
	Στις 26 εβδομάδες	Στα 2 χρόνια <sup>1</sup>	Στις 26 εβδομάδες	Στα 2 χρόνια <sup>1</sup>
Ομαλοποίηση του αριθμού των αιμοπεταλίων Όλοι οι ασθενείς, n (%) (95% CI)	14 (82) (57-96)	15 (88) (64-99)	18 (90) (68-99)	18 (90) (68-99)
Ασθενείς με μη φυσιολογική αρχική τιμή, n/n (%)	13/15 (87)	13/15 (87)	1/3 (33)	1/3 (33)
Ελεύθερη συμβαμάτων TMA, n (%) (95% CI)	15 (88) (64-99)	15 (88) (64-99)	16 (80) (56-94)	19 (95) (75-99)
Ρυθμός παρέμβασης TMA Καθημερινός ρυθμός πριν τη χορήγηση εκουλιζουμάμπης, διάμεση τιμή (min, max)	0,88 (0,04, 1,59)	0,88 (0,04, 1,59)	0,23 (0,05, 1,09)	0,23 (0,05, 1,09)
Καθημερινός ρυθμός κατά τη χορήγηση εκουλιζουμάμπης, διάμεση τιμή (min, max)	0 (0, 0,31)	0 (0, 0,31)	0	0
Τιμή P	P<0,0001	P<0,0001	P<0,0001	P<0,0001
Βελτίωση της XNN από το στάδιο ≥1, n (%) (95% CI)	10 (59) (33-82)	12 (71) (44-90)	7 (35) (15-59)	12 (60) (36-81)
Μεταβολή του eGFR ml/min/1,73 m <sup>2</sup> : διάμεση τιμή (εύρος)	20 (-1, 98)	28 (3, 82)	5 (-1, 20)	11 (-42, 30)

	<b>C08-002A/B</b> N=17		<b>C08-003A/B</b> N=20	
	Στις 26 εβδομάδες	Στα 2 χρόνια <sup>1</sup>	Στις 26 εβδομάδες	Στα 2 χρόνια <sup>1</sup>
Βελτίωση του eGFR ≥15 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> , n (%) (95% CI)	8 (47) (23-72)	10 (59) (33-82)	1 (5) (0-25)	8 (40) (19-64)
Μεταβολή στη Hgb > 20 g/l, n (%) (95% CI)	11 (65) (38-86) <sup>2</sup>	13 (76) (50-93)	9 (45) (23-68) <sup>3</sup>	13 (65) (41-85)
Αιματολογική ομαλοποίηση, n (%) (95% CI)	13 (76) (50-93)	15 (88) (64-99)	18 (90) (68-99)	18 (90) (68-99)
Πλήρης απόκριση TMA, n (%) (95% CI)	11 (65) (38-86)	13 (76) (50-93)	5 (25) (9-49)	11 (55) (32-77)

<sup>1</sup> Κατά τη διακοπή συλλογής δεδομένων (20 Απριλίου 2012)

<sup>2</sup> Μελέτη C08-002: 3 ασθενείς έλαβαν παράγοντες διέγερσης ερυθροποίησης (Erythropoiesis Stimulating Agents, ESA) οι οποίοι διεκόπηκαν μετά την έναρξη χορήγησης της εκουλιζουμάμπης

<sup>3</sup> Μελέτη C08-003: 8 ασθενείς έλαβαν ESA, οι οποίοι διεκόπηκαν στους 3 από αυτούς κατά τη διάρκεια της θεραπείας με εκουλιζουμάμπη

Στη Μελέτη C10-004 για το aHUS εντάχθηκαν 41 ασθενείς οι οποίοι παρουσίασαν σημεία θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας (TMA). Προκειμένου οι ασθενείς που πληρούν τις προϋποθέσεις ένταξης, έπρεπε να έχουν αριθμό αιμοπεταλίων μικρότερο από το χαμηλότερο όριο του φυσιολογικού εύρους (LLN), ενδείξεις αιμόλυσης, όπως αύξηση της LDH του ορού και κρεατινίνη ορού πάνω από τα ανώτερα φυσιολογικά όρια, χωρίς την ανάγκη για χρόνια διύλιση. Η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν 35 (εύρος: 18 έως 80 έτη). Όλοι οι ασθενείς που εντάχθηκαν στη Μελέτη C10-004 για το aHUS είχαν επίπεδο ADAMTS-13 άνω του 5%. Πενήντα-ένα τοις εκατό των ασθενών είχαν ταυτοποιημένη μετάλλαξη του ρυθμιστικού παράγοντα του συμπληρώματος ή αυτο-αντίσωμα. Συνολικά 35 ασθενείς έλαβαν PE/PI πριν από την εκουλιζουμάμπη. Ο Πίνακας 7 συνοψίζει τα βασικά κλινικά και σχετιζόμενα με τη νόσο χαρακτηριστικά των ασθενών που εντάχθηκαν στην C10-004 για το aHUS κατά την έναρξη της θεραπείας.

**Πίνακας 7: Χαρακτηριστικά των Ασθενών που εντάχθηκαν στη Μελέτη C10-004 για το aHUS κατά την έναρξη της θεραπείας**

<b>Παράμετρος</b>	<b>Μελέτη C10-004 για το aHUS N = 41</b>
Χρόνος από τη διάγνωση του aHUS έως την πρώτη δόση της μελέτης (μήνες), διάμεση τιμή (min, max)	0,79 (0,03, 311)
Χρόνος από την τρέχουσα κλινική εκδήλωση TMA μέχρι την πρώτη δόση της μελέτης (μήνες), διάμεση τιμή (min, max)	0,52 (0,03,19)
Αρχική τιμή του αριθμού των αιμοπεταλίων ( $\times 10^9/l$ ), διάμεση τιμή (min, max)	125 (16, 332)
Αρχική τιμή της LDH (U/l), διάμεση τιμή (min, max)	375 (131, 3318)
Αρχική τιμή του eGFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ), διάμεση τιμή (min, max)	10 (6, 53)

Οι ασθενείς στην Μελέτη C10-004 για το aHUS έλαβαν Soliris για τουλάχιστον 26 εβδομάδες. Μετά την ολοκλήρωση της αρχικής περιόδου θεραπείας διάρκειας 26 εβδομάδων, οι περισσότεροι ασθενείς επέλεξαν να συνεχίσουν με χρόνια χορήγηση.

Παρατηρήθηκε μείωση της δράσης του τερματικού συμπληρώματος και αύξηση του αριθμού των αιμοπεταλίων σε σχέση με την έναρξη της θεραπείας μετά την πρώτη λήψη του Soliris. Το Soliris μείωσε τα σημεία της μεσολαβούμενης από το συμπλήρωμα δράσης της TMA, όπως φαίνεται από μια αύξηση στο μέσο όρο του αριθμού των αιμοπεταλίων από την έναρξη της θεραπείας έως τις 26 εβδομάδες. Στην C10-004 για το aHUS, ο μέσος όρος ( $\pm$ SD) του αριθμού των αιμοπεταλίων αυξήθηκε από  $119 \pm 66 \times 10^9/l$  κατά την έναρξη της θεραπείας σε  $200 \pm 84 \times 10^9/l$  σε μία εβδομάδα. Η δράση αυτή διατηρήθηκε κατά τη διάρκεια των 26 εβδομάδων (μέσος όρος του αριθμού των αιμοπεταλίων ( $\pm$ SD) κατά την εβδομάδα 26:  $252 \pm 70 \times 10^9/l$ ). Η νεφρική λειτουργία, όπως μετρήθηκε από τη τιμή του eGFR, βελτιώθηκε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Soliris. Είκοσι από τους 24 ασθενείς που χρειάζονταν διύλιση κατά την έναρξη ήταν σε θέση να διακόψουν τη διύλιση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Soliris. Ο Πίνακας 8 συνοψίζει τις εκβάσεις αποτελεσματικότητας στη μελέτη C10-004 για το aHUS.

**Πίνακας 8: Εκβάσεις Αποτελεσματικότητας στην Προοπτική Μελέτη C10-004 για το aHUS**

Παράμετρος Αποτελεσματικότητας	Μελέτη C10-004 για το aHUS (N = 41) Στις 26 εβδομάδες
Μεταβολή του αριθμού των αιμοπεταλίων έως την εβδομάδα 26 ( $10^9/l$ )	111 (-122, 362)
Αιματολογική Ομαλοποίηση, n (%)	36 (88)
Διάμεση διάρκεια αιματολογικής ομαλοποίησης, εβδομάδες (εύρος) <sup>1</sup>	46 (10, 74)
Πλήρης απόκριση TMA, n (%)	23 (56)
Διάμεση διάρκεια της πλήρους απόκρισης TMA, εβδομάδες (εύρος) <sup>1</sup>	42 (6, 74)
Ελεύθερη συμβαμάτων TMA, n (%)	37 (90)
95% CI	77, 97
Καθημερινός Ρυθμός Παρέμβασης TMA, διάμεση τιμή (εύρος)	
Πριν τη χορήγηση εκουλιζουμάμπης	0,63 (0, 1,38)
Κατά τη θεραπεία με εκουλιζουμάμπη	0 (0, 0,58)

<sup>1</sup> Έως τη διακοπή συλλογής δεδομένων (4 Σεπτεμβρίου 2012), με διάμεση διάρκεια της θεραπείας με Soliris τις 50 εβδομάδες (εύρος: 13 εβδομάδες έως 86 εβδομάδες).

Η πιο μακροχρόνια θεραπεία με Soliris (διάμεση τιμή 52 εβδομάδες με εύρος από 15 έως 126 εβδομάδες) συσχετίστηκε με αυξημένο ποσοστό εμφάνισης κλινικά σημαντικών βελτιώσεων σε ενήλικες ασθενείς με aHUS. Όταν η θεραπεία με Soliris συνεχίστηκε για περισσότερο από 26 εβδομάδες, σε τρεις επιπλέον ασθενείς (63% των ασθενών συνολικά) επετεύχθη Πλήρης απόκριση TMA και σε τέσσερις επιπλέον ασθενείς (98% των ασθενών συνολικά) επετεύχθη αιματολογική ομαλοποίηση. Κατά την τελευταία αξιολόγηση, σε 25 από τους 41 ασθενείς (61%) επετεύχθη βελτίωση του eGFR  $\geq 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  από την αρχική τιμή.

#### *Ανθεκτική Γενικευμένη Μυασθένεια Gravis*

Για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας του Soliris στη θεραπεία των ασθενών με ανθεκτική gMG χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από 139 ασθενείς σε δύο προοπτικές ελεγχόμενες μελέτες (Μελέτες C08-001 και ECU-MG-301), και μία ανοιχτού σχεδιασμού μελέτη παράτασης (μελέτη ECU-MG-302).

Η μελέτη ECU-MG-301 (REGAIN) ήταν μια 26 εβδομάδων διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, πολυκεντρική μελέτη Φάσης 3 του Soliris σε ασθενείς που απέτυχαν σε προηγούμενες θεραπείες και οι οποίοι παραμένουν συμπτωματικοί. Εκατόν δεκαοχτώ (118) από τους 125 (94%) ασθενείς ολοκλήρωσαν την περίοδο θεραπείας διάρκειας 26 εβδομάδων και 117 (94%) ασθενείς που ακολούθως εντάχθηκαν στη Μελέτη ECU-MG-302, μια ανοιχτού σχεδιασμού, πολυκεντρική μελέτη παράτασης της μακροχρόνιας ασφάλειας και αποτελεσματικότητας στην οποία οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία με Soliris.

Στη μελέτη ECU-MG-301, ασθενείς με gMG και μια θετική ορολογική δοκιμασία για αντι-AChR αντισώματα, κλινική ταξινόμηση κατά MGFA (Ίδρυμα της Αμερικής για τη Μυασθένεια Gravis) κατηγορίας II έως IV και συνολική βαθμολογία κατά MG-ADL  $\geq 6$  gMG τυχαιοποιήθηκαν είτε σε Soliris (n = 62) είτε σε εικονικό φάρμακο (n = 63). Όλοι οι ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη ήταν ασθενείς με ανθεκτική gMG και πληρούσαν τα παρακάτω προκαθορισμένα κριτήρια:

1) Απέτυχαν στη θεραπεία για τουλάχιστον ένα έτος με 2 ή περισσότερες ανοσοκατασταλτικές θεραπείες (είτε σε συνδυασμό είτε ως μονοθεραπεία), δηλαδή, οι ασθενείς συνέχισαν να είναι ανεπαρκείς στις δραστηριότητες της καθημερινής ζωής παρά τις ανοσοκατασταλτικές θεραπείες

Η

2) Απέτυχαν σε τουλάχιστον μία ανοσοκατασταλτική θεραπεία και χρειάστηκαν χρόνια πλασμαφαίρεση ή IVIg για τον έλεγχο των συμπτωμάτων, δηλαδή, ασθενείς οι οποίοι χρειάζονται PE ή IVIg σε τακτική βάση για τη διαχείριση της μυϊκής αδυναμίας τουλάχιστον κάθε 3 μήνες κατά τη διάρκεια των προηγούμενων 12 μηνών.

Οι ασθενείς έλαβαν εμβολιασμό κατά του μηνιγγιτιδοκόκκου πριν από την έναρξη της θεραπείας με Soliris ή έλαβαν προφυλακτική θεραπεία με κατάλληλα αντιβιοτικά μέχρι 2 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό. Στις μελέτες ECU-MG-301 και ECU-MG-302, η δόση του Soliris σε ενήλικες ασθενείς με ανθεκτική gMG ήταν 900 mg κάθε  $7 \pm 2$  ημέρες για 4 εβδομάδες, ακολουθούμενη από 1.200 mg την Εβδομάδα  $5 \pm 2$  ημέρες, στη συνέχεια 1.200 mg κάθε  $14 \pm 2$  ημέρες για όλη τη διάρκεια της μελέτης. Το Soliris χορηγήθηκε ως ενδοφλέβια έγχυση για χρονικό διάστημα 35 λεπτών.

Τα χαρακτηριστικά κατά την έναρξη των ασθενών με ανθεκτική gMG που εντάχθηκαν στη Μελέτη ECU-MG-301 παρουσιάζονται στον Πίνακα 9.



**Πίνακας 9: Δημογραφικά στοιχεία και χαρακτηριστικά των ασθενών στη Μελέτη ECU-MG-301**

	Soliris (n=62)	Εικονικό φάρμακο (n=63)
<b>Ηλικία κατά τη διάγνωση της MG (έτη), Μέση τιμή (min, max)</b>	38,0 (5,9, 70,8)	38,1 (7,7, 78,0)
<b>Γυναίκες, n (%)</b>	41 (66,1)	41 (65,1)
<b>Διάρκεια της MG (έτη), Μέση τιμή (min, max)</b>	9,9 (1,3, 29,7)	9,2 (1,0, 33,8)
<b>Βαθμολογία MG-ADL κατά την έναρξη</b>		
Μέση τιμή (SD)	10,5 (3,06)	9,9 (2,58)
Διάμεση τιμή	10,0	9,0
<b>Βαθμολογία QMG κατά την έναρξη</b>		
Μέση τιμή (SD)	17,3 (5,10)	16,9 (5,56)
Διάμεση τιμή	17,0	16,0
<b>≥3 Προηγούμενες Ανοσοκατασταλτικές Θεραπείες* από τη διάγνωση, n (%)</b>	31 (50,0)	34 (54,0)
<b>Αριθμός ασθενών με προηγούμενες παροξύνσεις από τη διάγνωση, n (%)</b>	46 (74,2)	52 (82,5)
<b>Αριθμός ασθενών με προηγούμενη κρίση MG από τη διάγνωση, n (%)</b>	13 (21,0)	10 (15,9)
<b>Οποιαδήποτε προηγούμενη υποστήριξη αεραγωγών από τη διάγνωση, n (%)</b>	15 (24,2)	14 (22,2)
<b>Οποιαδήποτε προηγούμενη διασωλήνωση από τη διάγνωση (κατηγορία V κατά MGFA), n (%)</b>	11 (17,7)	9 (14,3)

\* Στα ανοσοκατασταλτικά περιλαμβάνονταν, μεταξύ άλλων, τα κορτικοστεροειδή, η αζαθειοπρίνη, η μυκοφαινόλη, η μεθοτρεξάτη, η κυκλοσπορίνη, το τακρόλιμους ή η κυκλοφωσφαμίδη.

Το πρωτεύον τελικό σημείο για τη Μελέτη ECU-MG-301 ήταν η μεταβολή από την αρχική τιμή στη συνολική βαθμολογία του Προφίλ Δραστηριοτήτων Καθημερινής Ζωής της MG (MG-ADL – μια αναφερόμενη από τον ασθενή μέτρηση της έκβασης επικυρωμένη στη gMG) την Εβδομάδα 26. Η πρωτεύουσα ανάλυση του MG-ADL ήταν ανάλυση συνδιακύμανσης χειρότερης κατάταξης (Worst-Rank ANCOVA) με μια μέση κατάταξη 56,6 για το Soliris και 68,3 για το εικονικό φάρμακο, βάσει 125 ασθενών μελέτης ( $p=0,0698$ ).

Το κύριο δευτερεύον τελικό σημείο ήταν η μεταβολή από την αρχική τιμή στη συνολική βαθμολογία συστήματος ποσοτικής βαθμολόγησης της MG (QMG – μια αναφερόμενη από τον ιατρό μέτρηση της έκβασης επικυρωμένη στη gMG) την Εβδομάδα 26. Η πρωτεύουσα ανάλυση της QMG ήταν ανάλυση συνδιακύμανσης χειρότερης κατάταξης (Worst-Rank ANCOVA) με μια μέση κατάταξη 54,7 για το Soliris και 70,7 για το εικονικό φάρμακο, βάσει 125 ασθενών μελέτης ( $p=0,0129$ ).

Εκβάσεις αποτελεσματικότητας για τις προκαθορισμένες αναλύσεις επαναλαμβανόμενων μετρήσεων των πρωτευόντων και δευτερευόντων τελικών σημείων παρέχονται στον πίνακα 10.

**Πίνακας 10: Μεταβολές των Εκβάσεων Αποτελεσματικότητας από την Αρχική τιμή της μελέτης ECU-MG-301 έως την Εβδομάδα 26**

Τελικά σημεία Αποτελεσματικότητας: Μεταβολή στη συνολική βαθμολογία από την αρχική τιμή έως την Εβδομάδα 26	Soliris (n=62) (SEM)	Εικονικό Φάρμακο (n=63) (SEM)	Μεταβολή στην ομάδα Soliris σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο – Μέση Διαφορά LS (95% CI)	τιμή p (με χρήση ανάλυσης επαναλαμβανόμενων μετρήσεων)
<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= Τυπικό Σφάλμα του Μέσου Όρου CI= Διάστημα Εμπιστοσύνης, MGC= Σύνθετο τελικό σημείο μασθένειας Gravis, MG-QoL15= Ερωτηματολόγιο 15 σημείων για την ποιότητα ζωής στη μασθένεια Gravis

Στη μελέτη ECU-MG-301, ως κλινικά ανταποκριθείς στη συνολική βαθμολογία MG-ADL ορίστηκε κάποιος ο οποίος παρουσιάζει μια βελτίωση τουλάχιστον 3 μονάδων. Το ποσοστό των κλινικά ανταποκριθέντων την Εβδομάδα 26 χωρίς τη χορήγηση θεραπείας διάσωσης ήταν 59,7% στην ομάδα του Soliris σε σύγκριση με 39,7% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (p=0,0229).

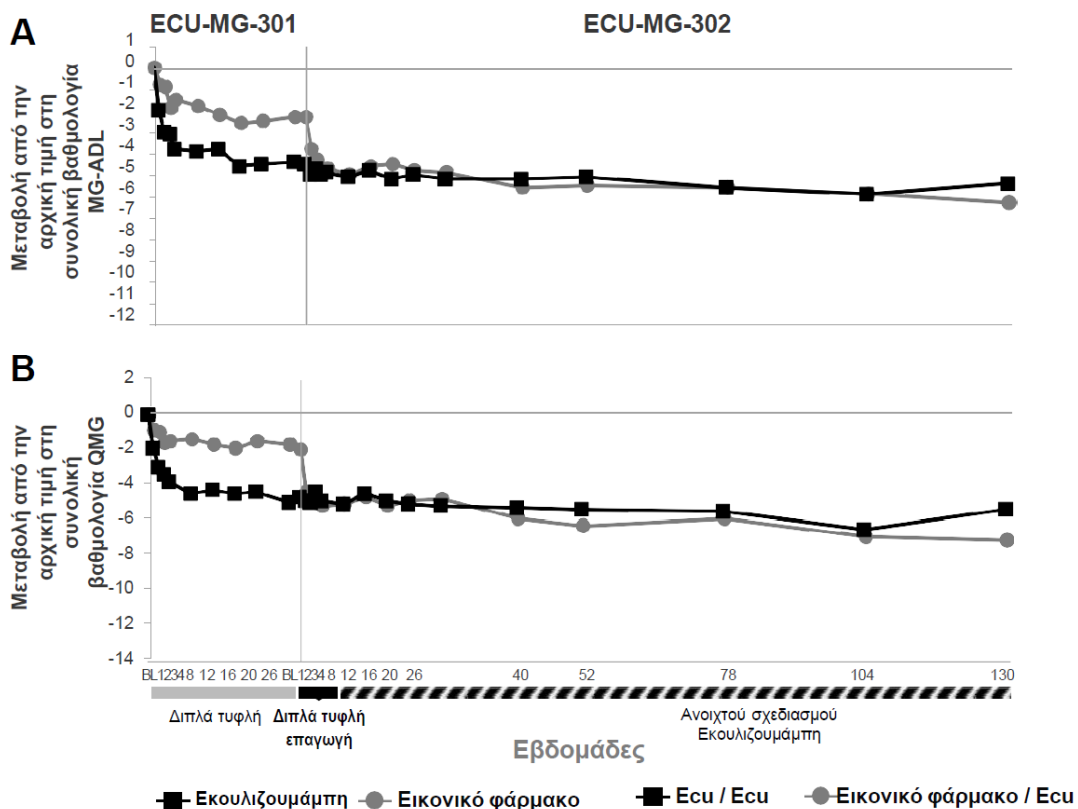
Στην μελέτη ECU-MG-301, ως κλινικά ανταποκριθείς στη συνολική βαθμολογία QMG ορίστηκε κάποιος ο οποίος παρουσιάζει μια βελτίωση τουλάχιστον 5 μονάδων. Το ποσοστό των κλινικά ανταποκριθέντων την Εβδομάδα 26 χωρίς τη χορήγηση θεραπείας διάσωσης ήταν 45,2% στην ομάδα του Soliris σε σύγκριση με 19% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (p=0,0018).

Ο Πίνακας 11 παρουσιάζει μια ανασκόπηση των ασθενών που ανέφεραν κλινική επιδείνωση και των ασθενών που χρειάστηκαν θεραπεία διάσωσης για το διάστημα των 26 εβδομάδων.

**Πίνακας 11: Κλινική επιδείνωση και θεραπεία διάσωσης στην ECU-MG-301**

Μεταβλητή	Στατιστική	Εικονικό φάρμακο (N=63)	Soliris (N=62)
Συνολικός αριθμός ασθενών που ανέφεραν κλινική επιδείνωση	n (%)	15 (23,8)	6 (9,7)
Συνολικός αριθμός ασθενών που χρειάστηκαν θεραπεία διάσωσης	n (%)	12 (19,0)	6 (9,7)

Από τους 125 ασθενείς που εντάχθηκαν στη μελέτη ECU-MG-301, 117 ασθενείς ακολούθως εντάχθηκαν σε μια μακροχρόνια μελέτη παράτασης (Μελέτη ECU-MG-302), που όλοι έλαβαν Soliris. Ασθενείς που είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία με Soliris στη μελέτη ECU-MG-301 συνέχισαν να επιδεικνύουν μια διατηρούμενη επίδραση του Soliris σε όλες τις μετρήσεις (MG-ADL, QMG, MGC και MG-QoL15) για ένα πρόσθετο διάστημα 130 εβδομάδων θεραπείας με εκουλιζουμάμπη στη μελέτη ECU-MG-302. Για τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο στη μελέτη ECU-MG-301 (σκέλος εικονικού φαρμάκου/εκουλιζουμάμπης της μελέτης ECU-MG-302), παρουσιάστηκε βελτίωση μετά την έναρξη της θεραπείας με εκουλιζουμάμπη και διατηρήθηκε για περισσότερο από 130 εβδομάδες στη μελέτη ECU-MG-302. Το Σχήμα 1 παρουσιάζει τη μεταβολή από την αρχική τιμή τόσο της MG-ADL (Α) και της QMG (Β) μετά από 26 εβδομάδες θεραπείας στη Μελέτη ECU-MG-301 και μετά από 130 εβδομάδες θεραπείας (n = 80 ασθενείς) στη Μελέτη ECU-MG-302.



**Σχήμα 1: Μέσες μεταβολές από την αρχική τιμή στις MG-ADL (1A) και QMG (1B) για τις Μελέτες ECU-MG-301 και ECU-MG-302**

Στη μελέτη ECU-MG-302, οι γιατροί είχαν την επιλογή προσαρμογής των βασικών ανοσοκατασταλτικών θεραπειών. Σε αυτές τις συνθήκες, το 65,0% των ασθενών μείωσαν την ημερήσια δόση τους σε τουλάχιστον 1 ανοσοκατασταλτική θεραπεία (IST) και το 43,6% των ασθενών διέκοψαν μια υπάρχουσα IST. Ο πιο συχνός λόγος για αλλαγή στην IST θεραπεία ήταν η βελτίωση στα συμπτώματα της MG.

Είκοσι δύο (22) (17,6%) ηλικιωμένοι ασθενείς με ανθεκτική gMG (ηλικίας > 65 ετών) έλαβαν θεραπεία με Soliris στις κλινικές μελέτες. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στην ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα σε σχέση με την ηλικία.

#### *Διαταραχή του φάσματος ασθενειών της οπτικής νευρομυελίτιδας*

Για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του Soliris στη θεραπεία των ασθενών με NMOSD χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από 143 ασθενείς σε μία ελεγχόμενη μελέτη (μελέτη ECU-NMO-301) και από 119 ασθενείς που συνέχισαν σε μία ανοιχτού σχεδιασμού μελέτη παράτασης (μελέτη ECU-NMO-302).

Η μελέτη ECU-NMO-301 ήταν μια διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, πολυκεντρική μελέτη Φάσης 3 του Soliris σε ασθενείς με NMOSD.

Στη μελέτη ECU-NMO-301, οι ασθενείς με NMOSD που ήταν θετικοί σε ορολογική εξέταση για αντισώματα κατά της AQP4, είχαν ιστορικό τουλάχιστον 2 υποτροπών τους τελευταίους 12 μήνες ή 3 υποτροπών τους τελευταίους 24 μήνες με τουλάχιστον 1 υποτροπή εντός των 12 μηνών πριν τη διαλογή και είχαν βαθμολογία  $\leq 7$  στη διευρυμένη κλίμακα κατάστασης αναπηρίας (EDSS), τυχαιοποιήθηκαν 2:1 είτε στο Soliris (n = 96) είτε στο εικονικό φάρμακο (n = 47). Στους ασθενείς επιτράπηκε να λάβουν βασικές ανοσοκατασταλτικές θεραπείες σε σταθερή δόση κατά τη διάρκεια της μελέτης, με εξαίρεση τη ριτουξιμάμνη και τη μιτοξανδρόνη.

Οι ασθενείς είτε υποβλήθηκαν σε εμβολιασμό κατά του μηνιγγιτιδοκόκκου τουλάχιστον 2 εβδομάδες πριν την έναρξη της θεραπείας με Soliris ή έλαβαν προφυλακτική θεραπεία με τα κατάλληλα αντιβιοτικά έως 2 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό. Στο κλινικό πρόγραμμα ανάπτυξης της εκουλιζουμάμπης με τη NMOSD, η δόση του Soliris σε ενήλικες ασθενείς με NMOSD ήταν 900 mg κάθε  $7 \pm 2$  ημέρες για 4 εβδομάδες, ακολουθούμενη από 1200 mg την Εβδομάδα  $5 \pm 2$  ημέρες, στη συνέχεια 1200 mg κάθε  $14 \pm 2$  ημέρες για όλη τη διάρκεια της μελέτης. Το Soliris χορηγήθηκε ως ενδοφλέβια έγχυση για χρονικό διάστημα 35 λεπτών.

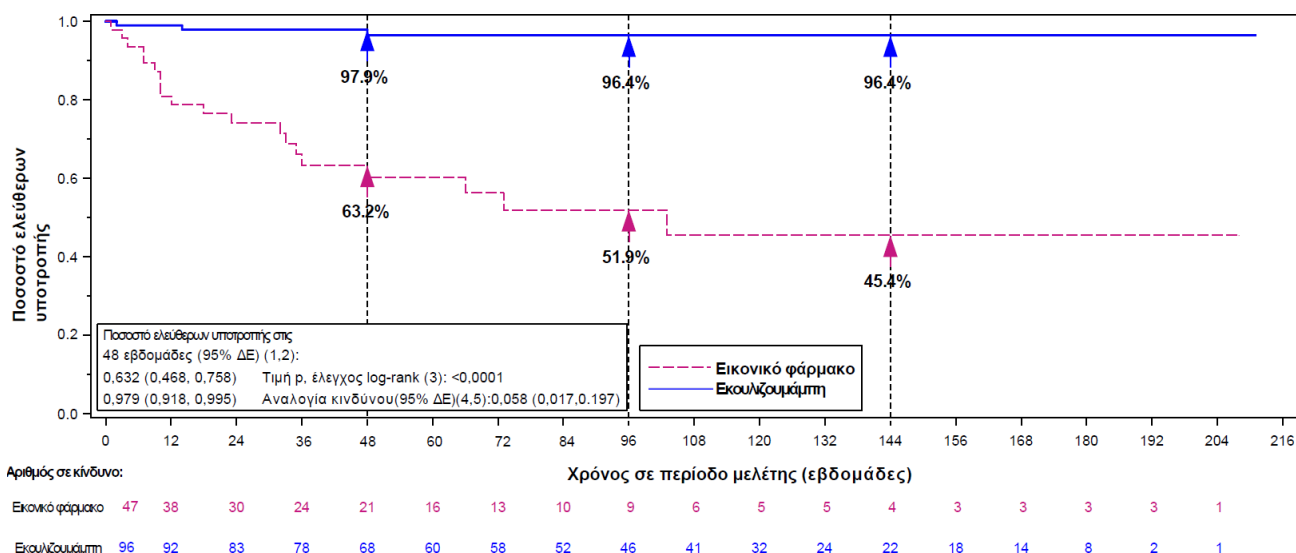
Η πλειονότητα (90,9%) των ασθενών ήταν γυναίκες. Περίπου τα μισά άτομα ήταν λευκής φυλής (49,0%). Η διάμεση ηλικία στην πρώτη δόση του φαρμάκου της μελέτης ήταν 45 έτη.

**Πίνακας 12: Ιστορικό νόσου ασθενών και χαρακτηριστικά κατά την έναρξη στη μελέτη ECU-NMO-301**

Μεταβλητή	Στατιστική	Εικονικό φάρμακο (N = 47)	Εκουλιζουμάμπη (N = 96)	Σύνολο (N = 143)
<b>Ιστορικό NMOSD</b>				
Ηλικία κατά την αρχική κλινική εικόνα της NMOSD (έτη)	Μέση τιμή (SD)	38,5 (14,98)	35,8 (14,03)	36,6 (14,35)
	Διάμεση τιμή	38,0	35,5	36,0
	Min, Max	12, 73	5, 66	5, 73
Χρόνος από την αρχική κλινική εικόνα της NMOSD έως την πρώτη δόση του φαρμάκου της μελέτης (έτη)	Μέση τιμή (SD)	6,601 (6,5863)	8,156 (8,5792)	7,645 (7,9894)
	Διάμεση τιμή	3,760	5,030	4,800
	Min, Max	0,51, 29,10	0,41, 44,85	0,41, 44,85
Ετησιοποιημένη συχνότητα υποτροπών ιστορικού εντός 24 μηνών πριν τη διαλογή	Μέση τιμή (SD)	2,07 (1,037)	1,94 (0,896)	1,99 (0,943)
	Διάμεση τιμή	1,92	1,85	1,92
	Min, Max	1,0, 6,4	1,0, 5,7	1,0, 6,4
<b>Χαρακτηριστικά κατά την έναρξη</b>				
Βαθμολογία EDSS κατά την έναρξη	Μέση τιμή (SD)	4,26 (1,510)	4,15 (1,646)	4,18 (1,598)
	Διάμεση τιμή	4,00	4,00	4,00
	Min, Max	1,0, 6,5	1,0, 7,0	1,0, 7,0
Καμία χρήση IST κατά την έναρξη	n (%)	13 (27,7)	21 (21,9)	34 (23,8)

Συντομογραφίες: ARR = επικυρωμένη συχνότητα υποτροπών, EDSS = διευρυμένη κλίμακα κατάστασης αναπηρίας, IST = ανοσοκατασταλτική θεραπεία, Max = μέγιστο, Min = ελάχιστο, NMOSD = διαταραχή του φάσματος ασθενειών της οπτικής νευρομυελίτιδας, SD = τυπική απόκλιση.

Το πρωτεύον τελικό σημείο για τη μελέτη ECU-NMO-301 ήταν ο χρόνος έως την πρώτη υποτροπή εντός της μελέτης όπως επικυρώθηκε από ανεξάρτητη επιτροπή που ήταν τυφλοποιημένη ως προς τη θεραπεία. Στον χρόνο έως την πρώτη επικυρωμένη υποτροπή εντός της μελέτης παρατηρήθηκε σημαντική επίδραση για την εκουλιζουμάμπη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (μείωση σχετικού κινδύνου 94%, λόγος κινδύνων 0,058,  $p < 0,0001$ ) (Σχήμα 2). Οι ασθενείς που λάμβαναν Soliris παρουσίασαν παρόμοια βελτίωση στον χρόνο έως την πρώτη επικυρωμένη υποτροπή εντός της μελέτης με ή χωρίς συγχωρηγούμενη ανοσοκατασταλτική θεραπεία.



## Σχήμα 2: Εκτιμήσεις επιβίωσης κατά Kaplan-Meier για τον χρόνο έως την πρώτη επικυρωμένη υποτροπή εντός της μελέτης στη μελέτη ECU-NMO-301 – πλήρες σύνολο ανάλυσης

Σημείωση: Οι ασθενείς που δεν παρουσίασαν επικυρωμένη υποτροπή εντός της μελέτης αποκόπηκαν στο τέλος της περιόδου μελέτης.

Οι στρωματοποιημένες αναλύσεις βασίστηκαν σε τέσσερα στρώματα τυχαιοποίησης:

(i) χαμηλή EDSS κατά την τυχαιοποίηση ( $\leq 2,0$ ), (ii) υψηλή EDSS ( $\geq 2,5$  έως  $\leq 7$ ) και πρωτοθεραπευόμενοι κατά την τυχαιοποίηση, (iii) υψηλή EDSS ( $\geq 2,5$  έως  $\leq 7$ ) και συνεχιζόμενη λήψη των ίδιων IST από την τελευταία υποτροπή κατά την τυχαιοποίηση, (iv) υψηλή EDSS ( $\geq 2,5$  έως  $\leq 7$ ) και τροποποιήσεις στις IST από την τελευταία υποτροπή κατά την τυχαιοποίηση.

- 1 Με βάση τη μέθοδο γινομένου-ορίου Kaplan-Meier.
- 2 Με βάση τη συμπληρωματική διλογαριθμική συνάρτηση σύνδεσης.
- 3 Με βάση στρωματοποιημένο έλεγχο log-rank.
- 4 Με βάση ένα στρωματοποιημένο μοντέλο αναλογικών κινδύνων κατά Cox.
- 5 Διάστημα εμπιστοσύνης του Wald.

Συνομογραφίες: ΔΕ = διάστημα εμπιστοσύνης, EDSS = διευρυμένη κλίμακα κατάστασης αναπηρίας, IST = ανοσοκατασταλτική θεραπεία

Ο λόγος (ΔΕ 95%) των επικυρωμένων ετησιοποιημένων συχνοτήτων υποτροπών εντός της μελέτης (ARR) για την εκουλιζουμάμπη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ήταν 0,045 (0,013, 0,151), αντιπροσωπεύοντας μια σχετική μείωση 95,5% στην επικυρωμένη ARR εντός της μελέτης για ασθενείς που λάμβαναν εκουλιζουμάμπη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ( $p < 0,0001$ ) (Πίνακας 13).

### Πίνακας 13: Επικυρωμένη ετησιοποιημένη συχνότητα υποτροπών εντός της μελέτης στη μελέτη ECU-NMO-301 – πλήρες σύνολο ανάλυσης

Μεταβλητή	Στατιστική	Εικονικό φάρμακο (N = 47)	Εκουλιζουμάμπη (N = 96)
Συνολικός αριθμός υποτροπών	Άθροισμα	21	3
Συνολικός αριθμός ασθενοετών στην περίοδο μελέτης	n	52,41	171,32
Προσαρμοσμένη επικυρωμένη ARR <sup>a</sup>	Συχνότητα	0,350	0,016
	ΔΕ 95%	0,199, 0,616	0,005, 0,050
Επίδραση θεραπείας <sup>a</sup>	Λόγος συχνοτήτων (εκουλιζουμάμπη/εικονικό φάρμακο)	...	0,045
	ΔΕ 95%	...	0,013, 0,151
	Τιμή p	...	<0,0001

Μεταβλητή	Στατιστική	Εικονικό φάρμακο (N = 47)	Εκουλιζουμάμπη (N = 96)
-----------	------------	---------------------------	-------------------------

<sup>a</sup> Με βάση παλινδρόμηση Poisson προσαρμοσμένη για στρώματα τυχαιοποίησης και ARR ιστορικού σε 24 μήνες πριν από τη διαλογή.

Συντομογραφίες: ARR = ετησιοποιημένη συχνότητα υποτροπών, ΔΕ = διάστημα εμπιστοσύνης.

Σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο, οι ασθενείς που έλαβαν Soliris είχαν μειωμένες ετησιοποιημένες συχνότητες της νοσηλείας (0,04 για το Soliris έναντι 0,31 για το εικονικό φάρμακο), της ενδοφλέβιας χορήγησης κορτικοστεροειδών για την αντιμετώπιση οξείων υποτροπών (0,07 για το Soliris έναντι 0,42 για το εικονικό φάρμακο) και της θεραπείας επαναμετάγχισης των έμμορφων στοιχείων (0,02 για το Soliris έναντι 0,19 για το εικονικό φάρμακο).

Η κατανομή των μεταβολών από την αρχική τιμή έως το τέλος της μελέτης σε άλλα δευτερεύοντα τελικά σημεία ήταν ευνοϊκή για τη θεραπεία με εκουλιζουμάμπη έναντι του εικονικού φαρμάκου σε όλες τις κλίμακες νευρολογικής αναπηρίας (βαθμολογία EDSS [p=0,0597] και mRS [ονομαστική p=0,0154]), λειτουργικής αναπηρίας (HAI [ονομαστική p=0,0002]) και ποιότητας ζωής (EQ-5D VAS [ονομαστική p=0,0309] και δείκτη EQ-5D [ονομαστική p= 0,0077]).

Η τελική ανάλυση της μελέτης ECU-NMO-302 καταδεικνύει στατιστικά σημαντική και κλινικά σημαντική μείωση στην ARR εντός της μελέτης (όπως προσδιορίστηκε από τον θεράποντα γιατρό) για τη θεραπεία με εκουλιζουμάμπη, με βάση τη διάμεση (min, max) μεταβολή (-1,825 [-6,38, 1,02], p<0,0001) από την ARR ιστορικού (24 μήνες πριν από τη διαλογή στη μελέτη ECU-NMO-301).

Στη μελέτη ECU-NMO-302, οι γιατροί είχαν την επιλογή προσαρμογής των βασικών ανοσοκατασταλτικών θεραπειών. Σε αυτές τις συνθήκες, η πιο συχνή αλλαγή στην ανοσοκατασταλτική θεραπεία ήταν η μειωμένη δόση της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας, που προέκυψε στο 21,0% των ασθενών. Επίσης, το 15,1% των ασθενών διέκοψαν μια υπάρχουσα IST.

Το Soliris (εκουλιζουμάμπη) δεν έχει μελετηθεί για τη θεραπεία των οξείων υποτροπών στους ασθενείς με NMOSD.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

#### *Παροξυσμική Νυχτερινή Αιμοσφαιρινουρία*

Ένα σύνολο 7 παιδιατρικών ασθενών με ΠΝΑ, με διάμεσο βάρος 57,2 kg (εύρος από 48,6 έως 69,8 kg) και ηλικίας από 11 έως 17 ετών (διάμεση ηλικία: 15,6 έτη), έλαβαν Soliris στη μελέτη M07-005.

Η θεραπεία με εκουλιζουμάμπη στο προτεινόμενο δοσολογικό σχήμα σε παιδιατρικό πληθυσμό σχετίστηκε με μείωση της ενδοαγγειακής αιμόλυσης όπως μετρήθηκε από το επίπεδο της LDH στον ορό. Είχε επίσης ως αποτέλεσμα μια σημαντική μείωση ή απομάκρυνση των μεταγγίσεων αίματος και μια τάση για συνολική βελτίωση στη γενική κατάσταση. Η αποτελεσματικότητα της θεραπείας με εκουλιζουμάμπη σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΠΝΑ εμφανίζεται να είναι σε συμφωνία με αυτήν που παρατηρήθηκε σε ενήλικες ασθενείς με ΠΝΑ που εισήχθησαν στις βασικές Μελέτες ΠΝΑ (C04-001 και C04-002) (Πίνακας 3 και 14).

**Πίνακας 14: Εκβάσεις Αποτελεσματικότητας στην Παιδιατρική Μελέτη ΠΙΝΑ Μ07-005**

	Μέση τιμή (SD)	Τιμή P	
		Προσημικός βαθμολογικός έλεγχος Wilcoxon	Έλεγχος t κατά ζεύγη παρατηρήσεων
Μεταβολή από την τιμή αναφοράς στις 12 εβδομάδες της Τιμής LDH (U/l)	-771 (914)	0,0156	0,0336
LDH AUC (U/l x Ημέρα)	-60.634 (72.916)	0,0156	0,0350
Μεταβολή από την τιμή αναφοράς στις 12 εβδομάδες στην ελεύθερη αιμοσφαιρίνη στο πλάσμα (mg/dl)	-10,3 (21,13)	0,2188	0,1232
Μεταβολή από την τιμή αναφοράς Τύπου III RBC μέγεθος κλώνου (Ποσοστό μη φυσιολογικών κυττάρων)	1,80 (358,1)		
Μεταβολή από την τιμή αναφοράς στις 12 εβδομάδες της PedsQL™4.0 Γενικής Βασικής κλίμακας (ασθενείς)	10,5 (6,66)	0,1250	0,0256
Μεταβολή από την τιμή αναφοράς στις 12 εβδομάδες της PedsQL™4.0 Γενικής Βασικής κλίμακας (γονείς)	11,3 (8,5)	0,2500	0,0737
Μεταβολή από την τιμή αναφοράς στις 12 εβδομάδες της PedsQL™ Πολυπαραγοντική κόπωση (ασθενείς)	0,8 (21,39)	0,6250	0,4687
Μεταβολή από την τιμή αναφοράς στις 12 εβδομάδες της PedsQL™ Πολυπαραγοντική κόπωση (γονείς)	5,5 (0,71)	0,5000	0,0289

*Άτυπο Αιμολυτικό Ουραιμικό Σύνδρομο*

Συνολικά 15 παιδιατρικοί ασθενείς (ηλικίας 2 μηνών έως 12 ετών) έλαβαν Soliris στη Μελέτη για το aHUS C09-001g. Σαράντα επτά τοις εκατό των ασθενών είχαν ταυτοποιημένη μετάλλαξη του ρυθμιστικού παράγοντα του συμπληρώματος ή αυτο-αντίσωμα. Ο διάμεσος χρόνος από τη διάγνωση του aHUS μέχρι την πρώτη δόση του Soliris ήταν 14 μήνες (εύρος <1, 110 μήνες). Ο διάμεσος χρόνος από την τρέχουσα εκδήλωση θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας έως την πρώτη δόση του Soliris ήταν 1 μήνας (εύρος <1 έως 16 μήνες). Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας με Soliris ήταν 16 εβδομάδες (εύρος 4-70 εβδομάδες) για τα παιδιά <2 ετών (n=5) και 31 εβδομάδες (εύρος 19 έως 63 εβδομάδες) για παιδιά ηλικίας 2 έως <12 ετών (n=10).

Συνολικά, οι εκβάσεις των αποτελεσμάτων για αυτούς τους παιδιατρικούς ασθενείς εμφανίστηκαν σύμφωνα με αυτά που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που εντάχθηκαν στις κύριες μελέτες aHUS C08-002 και C08-003 (Πίνακας 6). Για κανέναν παιδιατρικό ασθενή δεν απαιτήθηκε νέα διύλιση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Soliris.

**Πίνακας 15: Εκβάσεις αποτελεσματικότητας σε Παιδιατρικούς Ασθενείς που καταγράφηκαν στη μελέτη aHUS C09-001r**

Παράμετρος Αποτελεσματικότητας	<2 ετών (n=5)	2 έως <12 ετών (n=10)	<12 ετών (n=15)
Ασθενείς με ομαλοποίηση του αριθμού των αιμοπεταλίων, n (%)	4 (80)	10 (100)	14 (93)
Συνολική απόκριση TMA, n (%)	2 (40)	5 (50)	7 (50)
Καθημερινός Ρυθμός παρέμβασης TMA, διάμεση τιμή (εύρος)			
Πριν την εκουλιζουμάμπη	1 (0, 2)	<1 (0,07, 1,46)	<1 (0, 2)
Μετά την εκουλιζουμάμπη	<1 (0, <1)	0 (0, <1)	0 (0, <1)
Ασθενείς με βελτίωση του eGFR $\geq 15$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> , n (%)	2 (40)	6 (60)	8 (53)

Με θεραπεία με εκουλιζουμάμπη υπήρξε έλεγχος της TMA και βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας σε παιδιατρικούς ασθενείς που πριν από τη χορήγηση της εκουλιζουμάμπης εμφάνιζαν μικρότερης διάρκειας τρέχουσα εκδήλωση σοβαρής κλινικής θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας (TMA) (Πίνακας 15).

Με θεραπεία με εκουλιζουμάμπη υπήρξε έλεγχος της TMA σε παιδιατρικούς ασθενείς που πριν από τη χορήγηση της εκουλιζουμάμπης εμφάνιζαν μεγαλύτερης διάρκειας τρέχουσα εκδήλωση σοβαρής κλινικής θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας (TMA). Ωστόσο, η νεφρική λειτουργία δε μεταβλήθηκε λόγω της προηγούμενης μη αναστρέψιμης βλάβης των νεφρών (Πίνακας 16).

**Πίνακας 16: Εκβάσεις της αποτελεσματικότητας σε Παιδιατρικούς ασθενείς στη μελέτη C09-001r ανάλογα με τη διάρκεια της τρέχουσας εκδήλωσης σοβαρής κλινικής θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας (TMA)**

	Διάρκεια τρέχουσας εκδήλωσης σοβαρής κλινικής TMA	
	< 2 μήνες N=10 (%)	>2 μήνες N=5 (%)
Ομαλοποίηση του αριθμού των αιμοπεταλίων	9 (90)	5 (100)
Ελεύθερης συμβαμάτων TMA	8 (80)	3 (60)
Συνολική απόκριση TMA	7 (70)	0
Βελτίωση του eGFR $\geq 15$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	7 (70)	0*

\* Σε έναν ασθενή επετεύχθη βελτίωση του eGFR μετά από μεταμόσχευση νεφρού

Στη Μελέτη C10-003 για το aHUS, συνολικά 22 παιδιατρικοί και έφηβοι ασθενείς (ηλικίας 5 μηνών έως 17 ετών) έλαβαν Soliris.

Στη Μελέτη C10-003, οι ασθενείς που εντάχθηκαν στη μελέτη απαιτούνταν να έχουν αριθμό αιμοπεταλίων μικρότερο από το χαμηλότερο όριο του φυσιολογικού εύρους (LLN), ενδείξεις αιμόλυσης, όπως αύξηση της LDH του ορού πάνω από τα ανώτερα φυσιολογικά όρια και ποσοστό επιπέδου κρεατινίνης ορού  $\geq 97\%$  για ηλικίες στις οποίες δεν υπάρχει ανάγκη για χρόνια διύλιση. Η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν 6,5 έτη (εύρος: 5 μήνες έως 17 έτη). Οι ασθενείς που είχαν ενταχθεί στην C10-003 για το aHUS είχαν επίπεδο ADAMTS-13 άνω του 5%. Πενήντα τοις εκατό των ασθενών είχαν ταυτοποιημένη μετάλλαξη του ρυθμιστικού παράγοντα του συμπληρώματος ή αυτο-αντίσωμα. Συνολικά 10 ασθενείς έλαβαν PE/PI πριν από την εκουλιζουμάμπη. Ο Πίνακας 17 συνοψίζει τα βασικά κλινικά και σχετιζόμενα με τη νόσο χαρακτηριστικά των ασθενών που εντάχθηκαν στη Μελέτη C10-003 για το aHUS κατά την έναρξη της θεραπείας.



**Πίνακας 17: Χαρακτηριστικά των Παιδιατρικών και Εφήβων Ασθενών που εντάχθηκαν στη Μελέτη C10-003 για το aHUS κατά την έναρξη της θεραπείας**

Παράμετρος	1 μηνός έως <12 ετών (N = 18)	Όλοι οι Ασθενείς (N = 22)
Χρόνος από τη διάγνωση του aHUS έως την πρώτη δόση της μελέτης (μήνες) διάμεση τιμή (min, max)	0,51 (0,03, 58)	0,56 (0,03, 191)
Χρόνος από την τρέχουσα κλινική εκδήλωση TMA μέχρι την πρώτη δόση της μελέτης (μήνες), διάμεση τιμή (min, max)	0,23 (0,03, 4)	0,20 (0,03, 4)
Αρχική τιμή του αριθμού των αιμοπεταλίων ( $\times 10^9/l$ ), διάμεση τιμή (min, max)	110 (19, 146)	91 (19, 146)
Αρχική τιμή της LDH (U/l), διάμεση τιμή (min, max)	1510 (282, 7164)	1244 (282, 7164)
Αρχική τιμή του eGFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ), διάμεση τιμή (min, max)	22 (10, 105)	22 (10, 105)

Οι ασθενείς στην C10-003 για το aHUS έλαβαν Soliris για τουλάχιστον 26 εβδομάδες. Μετά την ολοκλήρωση της αρχικής περιόδου θεραπείας διάρκειας 26 εβδομάδων, οι περισσότεροι ασθενείς επέλεξαν να συνεχίσουν με χρόνια χορήγηση. Παρατηρήθηκε μείωση της δράσης του τερματικού συμπληρώματος σε όλους τους ασθενείς μετά την έναρξη της θεραπείας με Soliris. Το Soliris μείωσε τα σημεία της μεσολαβούμενης από το συμπλήρωμα δράσης της TMA, όπως φαίνεται από μια αύξηση στο μέσο όρο του αριθμού των αιμοπεταλίων από την έναρξη της θεραπείας έως τις 26 εβδομάδες. Ο μέσος όρος ( $\pm$ SD) του αριθμού των αιμοπεταλίων αυξήθηκε από  $88 \pm 42 \times 10^9/l$  κατά την έναρξη της θεραπείας σε  $281 \pm 123 \times 10^9/l$  σε μία εβδομάδα. Η δράση αυτή διατηρήθηκε κατά τη διάρκεια των 26 εβδομάδων (μέσος όρος του αριθμού των αιμοπεταλίων ( $\pm$ SD) κατά την εβδομάδα 26:  $293 \pm 106 \times 10^9/l$ ). Η νεφρική λειτουργία, όπως μετρήθηκε από τη τιμή του eGFR, βελτιώθηκε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Soliris. Εννιά από τους 11 ασθενείς που χρειάζονταν διύλιση κατά την έναρξη, δε χρειάζονταν πλέον διύλιση μετά την Ημέρα 15 της Μελέτης της θεραπείας με εκουλιζουμάμπη. Οι αποκρίσεις ήταν παρόμοιες σε όλες τις ηλικίες από 5 μηνών έως 17 ετών. Στην C10-003 για το aHUS, οι αποκρίσεις στο Soliris ήταν παρόμοιες σε ασθενείς με και χωρίς ταυτοποιημένες μεταλλάξεις γονιδίων που κωδικοποιούν για τις ρυθμιστικές πρωτεΐνες του συμπληρώματος ή αυτο-αντίσωμα στον παράγοντα Η.

Ο Πίνακας 18 συνοψίζει τις εκβάσεις αποτελεσματικότητας στην C10-003 για το aHUS.

**Πίνακας 18: Εκβάσεις Αποτελεσματικότητας στην Προοπτική Μελέτη C10-003 για το aHUS**

Παράμετρος Αποτελεσματικότητας	1 μηνός έως <12 ετών (N = 18) Στις 26 εβδομάδες	Όλοι οι Ασθενείς (N = 22) Στις 26 εβδομάδες
Πλήρης Αιματολογική Ομαλοποίηση, n (%)	14 (78)	18 (82)
Διάμεση Διάρκεια πλήρους αιματολογικής ομαλοποίησης, εβδομάδες (εύρος) <sup>1</sup>	35 (13, 78)	35 (13, 78)
Πλήρης απόκριση TMA, n (%)	11 (61)	14 (64)
Διάμεση Διάρκεια της πλήρους απόκρισης TMA, εβδομάδες (εύρος) <sup>1</sup>	40 (13, 78)	37 (13, 78)
Ελεύθερη συμβαμάτων TMA, n (%) 95% CI	17 (94) Δεν εφαρμόζεται	21 (96) 77, 99
Καθημερινός Ρυθμός Παρέμβασης TMA διάμεση τιμή (εύρος) Πριν τη θεραπεία με εκουλιζουμάμπη, διάμεση τιμή (εύρος) Κατά τη θεραπεία με εκουλιζουμάμπη, διάμεση τιμή	Δεν εφαρμόζεται  Δεν εφαρμόζεται	0,4 (0, 1,7)  0 (0, 1,01)
Βελτίωση του eGFR $\geq 15$ ml/min/1,73•m <sup>2</sup> , n (%)	16 (89)	19 (86)
Μεταβολή του eGFR ( $\geq 15$ ml/min/1,73•m <sup>2</sup> ) στις 26 εβδομάδες, διάμεση τιμή (εύρος)	64 (0,146)	58 (0, 146)
Βελτίωση της XNN από το στάδιο $\geq 1$ , n (%)	14/16 (88)	17/20 (85)
Ελεύθερη συμβαμάτων PE/PI, n (%)	16 (89)	20 (91)
Νέα Ελεύθερη συμβαμάτων Δύλιση, n (%) 95% CI	18 (100) Δεν εφαρμόζεται	22 (100) 85,100

<sup>1</sup> Έως τη διακοπή συλλογής δεδομένων (12 Οκτωβρίου 2012), με διάμεση διάρκεια της θεραπείας με Soliris τις 44 εβδομάδες (εύρος: 1 δόση έως 88 εβδομάδες)

Η μακροχρόνια θεραπεία με Soliris (διάμεση τιμή 55 εβδομάδες με εύρος από 1 ημέρα έως 107 εβδομάδες) συσχετίστηκε με αυξημένο ποσοστό εμφάνισης κλινικά σημαντικών βελτιώσεων σε παιδιατρικούς και έφηβους ασθενείς με aHUS. Όταν η θεραπεία με Soliris συνεχίστηκε για περισσότερο από 26 εβδομάδες, σε έναν επιπλέον ασθενή (68% των ασθενών συνολικά) επετεύχθη Πλήρης Απόκριση TMA και σε δύο επιπλέον ασθενείς (91% των ασθενών συνολικά) επετεύχθη αιματολογική ομαλοποίηση. Κατά την τελευταία αξιολόγηση, σε 19 από τους 22 ασθενείς (86%) επετεύχθη βελτίωση του eGFR  $\geq 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> από την αρχική τιμή. Για κανέναν ασθενή δεν απαιτήθηκε νέα δόση με το Soliris.

#### *Ανθεκτική Γενικευμένη Μυασθένεια Gravis*

Στη μελέτη ECU-MG-303, συνολικά 11 παιδιατρικοί ασθενείς με ανθεκτική gMG έλαβαν Soliris. Το διάμεσο (εύρος) σωματικό βάρος των υπό θεραπεία ασθενών ήταν 59,7 kg (37,2 έως 91,2 kg) κατά την έναρξη και η διάμεση (εύρος) ηλικία ήταν 15 έτη (12 έως 17 έτη) κατά τη διαλογή. Όλοι οι ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη ήταν ασθενείς με ανθεκτική gMG που πληρούσαν ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα:

1. Απέτυχαν στη θεραπεία  $\geq 1$  έτος με τουλάχιστον 1 IST, κατάσταση που οριζόταν ως: (i) εμμένουσα αδυναμία με ανεπάρκεια στις δραστηριότητες της καθημερινής ζωής ή (ii) παρόξυνση ή/και κρίση της μυασθένειας Gravis κατά τη θεραπεία, ή (iii) δυσανεξία σε IST λόγω ανεπιθύμητης ενέργειας ή συνυπαρχουσών καταστάσεων της υγείας.
2. Χρειάζονται PE ή IVIg συντήρησης για τον έλεγχο των συμπτωμάτων (δηλαδή, ασθενείς οι οποίοι χρειάζονταν PE ή IVIg σε τακτική βάση για τη διαχείριση της μυϊκής αδυναμίας τουλάχιστον κάθε 3 μήνες κατά τη διάρκεια των προηγούμενων 12 μηνών πριν τη διαλογή).

Τα χαρακτηριστικά κατά την έναρξη για τους παιδιατρικούς ασθενείς με ανθεκτική gMG που εντάχθηκαν στη μελέτη ECU-MG-303 παρατίθενται στον Πίνακα 19.

**Πίνακας 19: Δημογραφικά στοιχεία και χαρακτηριστικά των ασθενών στη μελέτη ECU-MG-303**

	Εκουλιζουμάμπη (n = 11)	
Γυναίκες	n (%)	9 (81,8%)
Διάρκεια της MG (χρόνος από τη διάγνωση της MG έως την πρώτη ημερομηνία λήψης του φαρμάκου της μελέτης [έτη])	Μέση τιμή (SD) Διάμεση τιμή (min, max)	3,99 (2,909) 2,90 (0,1, 8,8)
Αρχική συνολική βαθμολογία MG-ADL	Μέση τιμή (SD) Διάμεση τιμή (min, max)	5,0 (5,25) 4,0 (0, 19)
Αρχική συνολική βαθμολογία QMG	Μέση τιμή (SD) Διάμεση τιμή (min, max)	16,7 (5,64) 15,0 (10, 28)
Κατηγορία κατά MGFA στη διαλογή	n (%)	
IIa		2 (18,2)
IIb		3 (27,3)
IIIa		3 (27,3)
IIIb		0
IVa		3 (27,3)
IVb		0
Ασθενείς με προηγούμενη παρόξυνση της MG συμπεριλαμβανομένης κρίσης της MG μετά τη διάγνωση	n (%)	
Όχι		4 (36,4)
Ναι		7 (63,6)
Παρόξυνση		6 (54,5)
Κρίση της MG		3 (27,3)
Χρόνια θεραπεία με IVIg κατά την ένταξη στη μελέτη	n (%)	
Ναι		6 (54,5)
Όχι		5 (45,5)
Αριθμός ανοσοκατασταλτικών θεραπειών κατά την έναρξη	n (%)	
0		2 (18,2)
1		4 (36,4)
2		5 (45,5)
Ασθενείς με οποιαδήποτε ανοσοκατασταλτική θεραπεία <sup>a</sup> κατά την έναρξη n (%)	n (%)	
Κορτικοστεροειδή		8 (72,7)
Αζαθειοπρίνη		1 (9,1)
Μυκοφαινολάτη μοφετίλ		2 (18,2)
Τακρόλιμους		3 (27,3)

<sup>a</sup>Στις ανοσοκατασταλτικές θεραπείες περιλαμβάνονταν κορτικοστεροειδή, αζαθειοπρίνη, κυκλοφωσφαμίδη, κυκλοσπορίνη, μεθοτρεξάτη, μυκοφαινολάτη μοφετίλ ή τακρόλιμους. Κανένας ασθενής δεν έλαβε κυκλοσπορίνη, κυκλοφωσφαμίδη ή μεθοτρεξάτη κατά την έναρξη.

Συντομογραφίες: IVIg = ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη, max = μέγιστο, MG = μυασθένεια Gravis, MG-ADL = προφίλ δραστηριοτήτων καθημερινής ζωής της μυασθένειας Gravis, MGFA = Ίδρυμα της Αμερικής για τη Μυασθένεια Gravis, min = ελάχιστο, QMG = ποσοτική βαθμολογία για τη μυασθένεια Gravis για τη βαρύτητα της νόσου, SD = τυπική απόκλιση

Το πρωτεύον τελικό σημείο για τη μελέτη ECU-MG-303 ήταν η μεταβολή από την αρχική τιμή στη συνολική βαθμολογία QMG σε συνάρτηση με τον χρόνο ανεξάρτητα από τυχόν θεραπεία διάσωσης. Οι παιδιατρικοί ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Soliris έδειξαν στατιστικά σημαντική βελτίωση από την αρχική τιμή στη συνολική βαθμολογία QMG καθ' όλη την περίοδο θεραπείας αρχικής αξιολόγησης των 26 εβδομάδων. Τα αποτελέσματα για τα πρωτεύοντα και δευτερεύοντα τελικά σημεία στη μελέτη ECU-MG-303 περιλαμβάνονται στον Πίνακα 20.

Η αποτελεσματικότητα της θεραπείας με Soliris σε παιδιατρικούς ασθενείς με ανθεκτική gMG ήταν συνεπής με εκείνη που παρατηρήθηκε σε ενήλικες ασθενείς με ανθεκτική gMG οι οποίοι είχαν ενταχθεί στη βασική μελέτη ECU-MG-301 (Πίνακας 10).

**Πίνακας 20: Εκβάσεις αποτελεσματικότητας στη μελέτη ECU-MG-303**

Τελικά σημεία αποτελεσματικότητας: μεταβολή στη συνολική βαθμολογία από την αρχική τιμή την εβδομάδα 26	Μέση τιμή LS (SEM) 95% CI
QMG	-5,8 (1,2) (-8,40, -3,13) n <sup>a</sup> = 10
Συνολική βαθμολογία MG-ADL	-2,3 (0,6) (-3,63, -1,03) n <sup>a</sup> = 10
Συνολική βαθμολογία MGC	-8,8 (1,9) (-12,93, -4,69) n <sup>a</sup> = 9

<sup>a</sup>Το n είναι ο αριθμός των ασθενών την εβδομάδα 26

Συντομογραφίες: CI = διάστημα εμπιστοσύνης LS = μέθοδος ελαχίστων τετραγώνων, MG-ADL = προφίλ δραστηριοτήτων καθημερινής ζωής της μυασθένειας Gravis, MGC = σύνθετο τελικό σημείο μυασθένειας Gravis, QMG = ποσοτική βαθμολογία για τη μυασθένεια Gravis για τη βαρύτητα της νόσου, SEM = τυπικό σφάλμα της μέσης τιμής, VAS = οπτική αναλογική κλίμακα

Στη μελέτη ECU-MG-303, ως κλινικά ανταποκριθείς στις συνολικές βαθμολογίες QMG και MG-ADL ορίστηκε κάποιος ο οποίος παρουσίαζε μια βελτίωση τουλάχιστον 5 μονάδων και μια βελτίωση τουλάχιστον 3 μονάδων από την αρχική τιμή, αντίστοιχα. Το ποσοστό των κλινικά ανταποκριθέντων στις συνολικές βαθμολογίες QMG και MG-ADL την εβδομάδα 26 ανεξάρτητα από τυχόν θεραπεία διάσωσης ήταν 70% και 50%, αντίστοιχα. Σε 10 ασθενείς που ολοκλήρωσαν την επίσκεψή τους την εβδομάδα 26 επετεύχθη βελτιωμένη κατάσταση MGFA-PIS (κατάσταση μετά την παρέμβαση κατά MGFA) την εβδομάδα 26. Σε επτά (70%) ασθενείς επετεύχθη ελάχιστη εκδήλωση ανθεκτικής gMG την εβδομάδα 26.

Συμβάν κλινικής επιδείνωσης (κρίση της MG) παρατηρήθηκε σε 1 ασθενή (9,1%) κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας αρχικής αξιολόγησης που χρειάστηκε θεραπεία διάσωσης (PE) η οποία χορηγήθηκε μεταξύ των επισκέψεων μελέτης της εβδομάδας 22 και της εβδομάδας 24. Κατά συνέπεια, και κατόπιν απόφασης ιατρού, ο συγκεκριμένος ασθενής δεν υποβλήθηκε σε αξιολογήσεις QMG, MG-ADL ή άλλες αξιολογήσεις αποτελεσματικότητας μετά την εβδομάδα 20 και δεν μετέβη στην περίοδο επέκτασης.

Κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας αρχικής αξιολόγησης σε παιδιατρικούς ασθενείς με ανθεκτική gMG (μελέτη ECU-MG-303), 1 από τους 11 ασθενείς (9,1%) μείωσε την ημερήσια δόση αντιχολινεστεράσης και 3 από τους 11 ασθενείς (27,3%) μείωσαν την ημερήσια δόση των κορτικοστεροειδών τους, λόγω βελτιωμένων συμπτωμάτων της MG.

### *Διαταραχή του φάσματος ασθενειών της οπτικής νευρομυελίτιδας*

Το Soliris δεν έχει αξιολογηθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς με NMOSD.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Soliris σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία της NMOSD (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

### Φαρμακοκινητική και μεταβολισμός του φαρμάκου

#### Βιομετασχηματισμός

Τα ανθρώπινα αντισώματα υφίστανται ενδοκυττάρια πέψη στα κύτταρα του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος. Η εκουλιζουμάμπη περιέχει μόνο φυσικά αμινοξέα και δεν έχει γνωστούς ενεργούς μεταβολίτες. Τα ανθρώπινα αντισώματα καταβολίζονται κατά κύριο λόγο από λυσοσωμικά ένζυμα σε μικρά πεπτίδια και αμινοξέα.

#### Αποβολή

Δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές μελέτες για την αξιολόγηση της απέκκρισης/αποβολής του Soliris μέσω της ηπατικής, νεφρικής, πνευμονικής και γαστρεντερικής οδού. Στα φυσιολογικά νεφρά, τα αντισώματα δεν απεκκρίνονται. Αποκλείονται από τη διαδικασία διήθησης λόγω του μεγέθους τους.

#### Φαρμακοκινητικές/φαρμακοδυναμικές σχέσεις

Για τον προσδιορισμό των φαρμακοκινητικών παραμέτρων χρησιμοποιήθηκε πρότυπο μονοδιαμερισματικό μοντέλο σε 40 ασθενείς με ΠΝΑ, μετά τη χορήγηση πολλαπλών δόσεων. Η μέση κάθαρση ήταν  $0,31 \pm 0,12$  ml/hr/kg, ο μέσος όγκος κατανομής ήταν  $110,3 \pm 17,9$  ml/kg και ο μέσος χρόνος ημιζωής αποβολής ήταν  $11,3 \pm 3,4$  ημέρες. Η σταθερή κατάσταση επιτεύχθηκε έως τις 4 εβδομάδες με χρήση του δοσολογικού σχήματος ενηλίκων για την ΠΝΑ.

Σε ασθενείς με ΠΝΑ, η φαρμακοδυναμική δραστηριότητα συσχετίζεται ευθέως με τις συγκεντρώσεις της εκουλιζουμάμπης στον ορό και η διατήρηση των κατώτατων επιπέδων άνω των  $\geq 35$  μικρογραμμάτων/ml έχει ως αποτέλεσμα την ουσιαστικά πλήρη αναστολή της αιμολυτικής δραστηριότητας στην πλειονότητα των ασθενών με ΠΝΑ.

Μια δεύτερη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού με πρότυπο 1 διαμερισματικό μοντέλο διεξήχθη σε φαρμακοκινητικά δεδομένα πολλαπλών δόσεων από 37 ασθενείς με aHUS που λάμβαναν το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα με Soliris στις μελέτες C08-002A/B και C08-003A/B. Σε αυτό το μοντέλο, η κάθαρση του Soliris για ένα τυπικό ασθενή με aHUS βάρους 70 kg, ήταν 0,0139 l/hr και ο όγκος κατανομής ήταν 5,6 l. Ο χρόνος ημίσειας ζωής ήταν 297 ώρες (περίπου 12,4 ημέρες).

Το δεύτερο φαρμακοκινητικό μοντέλο πληθυσμού εφαρμόστηκε σε φαρμακοκινητικά δεδομένα πολλαπλών δόσεων από 22 παιδιατρικούς ασθενείς με aHUS που λάμβαναν το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα με Soliris στη μελέτη C10-003 για το aHUS. Η κάθαρση και ο όγκος κατανομής του Soliris είναι εξαρτώμενα από το βάρος, γεγονός που θέτει τη βάση για δοσολογικά σχήματα που βασίζονται στην κατηγοριοποίηση του βάρους στους παιδιατρικούς ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.2). Οι τιμές της κάθαρσης του Soliris σε παιδιατρικούς ασθενείς με aHUS ήταν 10,4, 5,3 και 2,2 ml/hr με βάρος σώματος 70, 30, και 10 kg, αντίστοιχα. Οι αντίστοιχες τιμές του όγκου κατανομής ήταν 5,23, 2,76 και 1,21 l, αντίστοιχα. Ο αντίστοιχος χρόνος ημίσειας ζωής της αποβολής παρέμεινε σχεδόν αμετάβλητος εντός ενός εύρους από 349 έως 378 h (περίπου 14,5 έως 15,8 ημέρες).

Η κάθαρση και ο χρόνος ημίσειας ζωής της εκουλιζουμάμπης αξιολογήθηκαν επίσης κατά τη διάρκεια των παρεμβάσεων απομάκρυνσης του πλάσματος και επαναμετάγγισης των έμμορφων στοιχείων. Η απομάκρυνση του πλάσματος και επαναμετάγγιση των έμμορφων στοιχείων έχει ως αποτέλεσμα μια μείωση περίπου 50% στις συγκεντρώσεις της εκουλιζουμάμπης μετά από την πάροδο 1 ώρας και ο χρόνος ημίσειας ζωής της εκουλιζουμάμπης μειώθηκε στις 1,3 ώρες. Συμπληρωματική δόση συνιστάται όταν το Soliris χορηγείται σε ασθενείς με aHUS που λαμβάνουν έγχυση πλάσματος ή ανταλλαγή (βλ. παράγραφο 4.2).

Όλοι οι ασθενείς με aHUS που έλαβαν θεραπεία με Soliris χορηγούμενη σύμφωνα με τις συστάσεις έδειξαν ταχεία και σταθερή μείωση της δράσης του τερματικού συμπληρώματος. Στους ασθενείς με aHUS, η φαρμακοδυναμική δράση συσχετίζεται άμεσα με τις συγκεντρώσεις εκουλιζουμάμπης στον ορό και τη διατήρηση των κατώτατων επιπέδων περίπου σε 50-100 μικρογραμμάρια/ml οδηγώντας σε ουσιαστικά πλήρη αποκλεισμό της δράσης του τερματικού συμπληρώματος σε όλους τους ασθενείς με aHUS.

Οι παράμετροι ΦΚ είναι συνεπείς σε όλους τους πληθυσμούς ασθενών με ΠΝΑ, aHUS, ανθεκτική gMG και NMOsD.

Η φαρμακοδυναμική δραστηριότητα που μετρήθηκε με τις συγκεντρώσεις του ελεύθερου C5 <0,5 ug/ml, συσχετίζεται με ουσιαστικά πλήρη αποκλεισμό της δράσης του τερματικού συμπληρώματος σε ασθενείς με ΠΝΑ, aHUS, ανθεκτική gMG και NMOsD.

#### Ειδικό πληθυσμό

Δεν έχουν διεξαχθεί αποκλειστικές μελέτες για την αξιολόγηση της φαρμακοκινητικής του Soliris σε ειδικούς πληθυσμούς ασθενών που προσδιορίζονται βάσει φύλου, φυλής, ηλικίας (γηριατρικοί ασθενείς), ή της παρουσίας νεφρικής ή ηπατικής δυσλειτουργίας. Φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού στα δεδομένα που συλλέχθηκαν από όλες τις μελέτες σε ασθενείς με ΠΝΑ, aHUS, gMG και NMOsD έδειξαν ότι το φύλο, η φυλή, η ηλικία (γηριατρικοί ασθενείς) ή η παρουσία νεφρικής ή ηπατικής δυσλειτουργίας δεν επηρεάζουν τη φαρμακοκινητική της εκουλιζουμάμπης. Το σωματικό βάρος ήταν μια σημαντική συμμεταβλητή που οδήγησε σε χαμηλότερη κάθαρση της εκουλιζουμάμπης στους παιδιατρικούς ασθενείς απαιτώντας δοσολογία βασισμένη στο βάρος στους παιδιατρικούς ασθενείς.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική της εκουλιζουμάμπης αξιολογήθηκε στη μελέτη M07-005 σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΠΝΑ (ηλικίας από 11 έως κάτω των 18 ετών), στις μελέτες C08-002, C08-003, C09-001r και C10-003 σε παιδιατρικούς ασθενείς με aHUS (ηλικίας 2 μηνών έως κάτω των 18 ετών) και στη μελέτη ECU-MG-303 σε παιδιατρικούς ασθενείς με ανθεκτική gMG (ηλικίας από 12 ετών έως κάτω των 18 ετών) με δοσολογικό σχήμα βασισμένο στο σωματικό βάρος.

Το βάρος ήταν μια σημαντική συμμεταβλητή που έχει αποτέλεσμα τη χαμηλότερη κάθαρση της εκουλιζουμάμπης 0,0105 l/h σε εφήβους ασθενείς με ΠΝΑ.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Η ειδικότητα της εκουλιζουμάμπης για το C5 στον ανθρώπινο ορό αξιολογήθηκε σε δύο μελέτες *in vitro*.

Η διασταυρούμενη αντιδραστικότητα της εκουλιζουμάμπης με ιστούς εκτιμήθηκε μέσω αξιολόγησης της πρόσδεσής της σε σειρά 38 ανθρώπινων ιστών. Η έκφραση της C5 στη σειρά των ανθρώπινων ιστών που εξετάστηκαν στη συγκεκριμένη μελέτη συμφωνεί με τις σχετικές δημοσιευμένες εκθέσεις, καθώς η παρουσία της C5 έχει αναφερθεί στους λείους μυς, στους γραμμωτούς μυς και στο εγγύς νεφροσωληναριακό επιθήλιο. Δεν παρατηρήθηκε μη αναμενόμενη διασταυρούμενη αντιδραστικότητα με ιστούς.

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αναπαραγωγικής ικανότητας σε ζώα με την εκουλιζουμάμπη λόγω έλλειψης φαρμακολογικής δράσης σε μη ανθρώπινα είδη.

Σε μια μελέτη τοξικότητας διάρκειας 26 εβδομάδων η οποία διεξήχθη σε ποντικούς με υποκατάστατο αντίσωμα έναντι της πρωτεΐνης C5 του ποντικού, η θεραπεία δεν επηρέασε καμία από τις υπό εξέταση παραμέτρους τοξικότητας. Η αιμολυτική δραστηριότητα κατά τη διάρκεια της μελέτης ανεστάλη αποτελεσματικά τόσο στους αρσενικούς όσο και στους θηλυκούς ποντικούς.

Στις μελέτες τοξικότητας της αναπαραγωγικής ικανότητας που διενεργήθηκαν σε ποντικούς με ένα υποκατάστατο αντίσωμα αναστολής του τερματικού συμπληρώματος, που χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση της ασφάλειας του αποκλεισμού της C5 για την αναπαραγωγική ικανότητα, δεν παρατηρήθηκαν σαφείς επιδράσεις ή ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με τη θεραπεία. Αυτές οι μελέτες περιλάμβαναν την αξιολόγηση της γονιμότητας και της πρώιμης εμβρυϊκής ανάπτυξης, της αναπτυξιακής τοξικότητας και της προ- και μεταγεννητικής ανάπτυξης.

Κατά τη μητρική έκθεση στο αντίσωμα, στο στάδιο της οργανογένεσης, παρατηρήθηκαν δύο περιπτώσεις νεφρικής δυσπλασίας και μία περίπτωση ομφαλοκήλης μεταξύ των 230 νεογνών τα οποία γεννήθηκαν από μητέρες που είχαν εκτεθεί στη μέγιστη δόση αντισωμάτων (περίπου 4 φορές μεγαλύτερη από τη μέγιστη συνιστώμενη δόση Soliris για τον άνθρωπο, κατ' αναλογία προς το σωματικό βάρος). Εντούτοις, η έκθεση δεν επέφερε αύξηση στην απώλεια των εμβρύων ούτε στο θάνατο των νεογνών.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σε ζώα για την αξιολόγηση του δυναμικού γονοτοξικότητας και καρκινογένεσης της εκουλιζουμάμπης.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Νάτριο φωσφορικό, δισόξινο  
Νάτριο φωσφορικό, μονόξινο  
Χλωριούχο νάτριο  
Πολυσορβικό 80  
Υδωρ για ενέσιμα

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

30 μήνες.

Το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως μετά την αραιώση. Εντούτοις, έχει αποδειχθεί η φυσική και χημική σταθερότητα του αραιωμένου διαλύματος για 24 ώρες στους 2°C – 8°C.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Τα φιαλίδια του Soliris στην αρχική τους συσκευασία μπορεί να μείνουν εκτός ψυγείου **για μια μόνο περίοδο διάρκειας έως και 3 ημέρες**. Στο τέλος αυτής της περιόδου της φύλαξης το προϊόν μπορεί να επαναποθετηθεί στο ψυγείο.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

30 ml πυκνού διαλύματος σε φιαλίδιο (γυαλί τύπου I) με πώμα (βουτύλιο, με επικάλυψη σιλικόνης), σφραγισμένο (με κάλυμμα αλουμινίου) και με αποσπώμενο πώμα τύπου flip-off (από πολυπροπυλένιο).

Μέγεθος συσκευασίας του ενός φιαλιδίου.

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Πριν από τη χορήγηση, το διάλυμα του Soliris πρέπει να επιθεωρείται οπτικά ούτως ώστε να μην περιέχει σωματίδια και να μην έχει αλλοιωθεί το χρώμα. Μην το χρησιμοποιείτε αν υπάρχουν ενδείξεις σωματιδίων ή χρωματικής αλλοίωσης.

*Οδηγίες:*

Η ανασύσταση και η αραιώση πρέπει να πραγματοποιούνται σύμφωνα με τους κανόνες ορθής πρακτικής, ειδικότερα όσους αφορούν την ασηψία.

Με μια αποστειρωμένη σύριγγα, αφαιρέστε τη συνολική ποσότητα Soliris από το(α) φιαλίδιο(α).

Μεταφέρετε τη συνιστώμενη δόση σε ασκό έγχυσης.

Αραιώστε το Soliris προσθέτοντας στον ασκό έγχυσης ενέσιμο διάλυμα γλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), ενέσιμο διάλυμα γλωριούχου νατρίου 4,5 mg/ml (0,45%) ή υδατικό διάλυμα δεξτρόζης 5% ως αραιωτικό μέσο, έως ότου προκύψει τελική συγκέντρωση 5 mg/ml.

Ο τελικός όγκος ενός αραιωμένου διαλύματος 5 mg/ml είναι 60 ml για δόσεις των 300 mg, 120 ml για δόσεις των 600 mg, 180 ml για δόσεις των 900 mg και 240 ml για δόσεις των 1.200 mg. Το διάλυμα πρέπει να είναι διαυγές και άχρωμο.

Ανακινήστε ελαφρά τον ασκό έγχυσης που περιέχει το αραιωμένο διάλυμα, ούτως ώστε το φαρμακευτικό προϊόν να αναμειχθεί καλά με το αραιωτικό.

Πριν από τη χορήγηση, το αραιωμένο διάλυμα πρέπει να σταθεροποιείται στη θερμοκρασία δωματίου.

Απορρίψτε τυχόν αχρησιμοποίητο περιεχόμενο του φιαλιδίου.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/07/393/001

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 20 Ιουνίου 2007

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 18 Ιουνίου 2012



## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση των παρασκευαστών της βιολογικής δραστικής ουσίας

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

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

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

Όνομα και διεύθυνση των παρασκευαστών που είναι υπεύθυνοι για την αποδέσμευση των παρτίδων

Almac Pharma Services  
22 Seagoe Industrial Estate  
Craigavon BT63 5QD  
Ηνωμένο Βασίλειο

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

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

**B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

**Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

## Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

### Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

### Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου

Ο ΚΑΚ θα έλθει σε συμφωνία με κάθε Αρμόδια Εθνική Αρχή όσον αφορά στα επιμέρους στοιχεία του ελεγχόμενου συστήματος διανομής φαρμάκων και εκπαιδευτικού υλικού συμπεριλαμβανομένης της κάρτας ασφάλειας ασθενούς, το οποίο καλείται να υλοποιήσει σε εθνικό επίπεδο ούτως ώστε να διασφαλίζεται ότι:

1. Όλοι οι επαγγελματίες υγείας που ενδέχεται να συνταγογραφήσουν εκουλιζουμάμπη λαμβάνουν το κατάλληλο εκπαιδευτικό υλικό.
2. Όλοι οι ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με εκουλιζουμάμπη λαμβάνουν μια κάρτα ασφάλειας ασθενούς.
3. Η διανομή του φαρμάκου θα είναι δυνατή μόνο μετά από γραπτή επιβεβαίωση ότι ο ασθενής υπεβλήθη ή θα υποβληθεί σε εμβολιασμό κατά του μηνιγγιτιδοκόκκου και σε αντιβιοτική προφύλαξη.
4. Έχουν σταλεί στους συνταγογράφους υπενθυμίσεις σχετικά με τον εμβολιασμό.

Το εκπαιδευτικό υλικό πρέπει να συμφωνηθεί με την Αρμόδια Εθνική Αρχή και πρέπει να περιέχει τα ακόλουθα:

- Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος
- Οδηγούς των Γιατρών για τη συνταγογράφηση
- Φύλλο οδηγιών χρήσης
- Ενημερωτικά φυλλάδια ασθενών/γονέων
- Κάρτα ασφάλειας ασθενούς

Οι οδηγοί των Γιατρών για τη συνταγογράφηση πρέπει να είναι ξεχωριστοί για την κάθε ένδειξη και να περιέχουν τα ακόλουθα βασικά μηνύματα:

- Η θεραπεία με εκουλιζουμάμπη αυξάνει τον κίνδυνο σοβαρής λοίμωξης και σηψαιμίας, κυρίως από *Neisseria meningitidis* και άλλα είδη *Neisseria*, συμπεριλαμβανομένης της διάχυτης γονόρροιας.
- Όλοι οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία μηνιγγιτιδοκοκκικής λοίμωξης.
- Η ανάγκη για τους ασθενείς να εμβολιάζονται κατά της *Neisseria meningitidis* δύο εβδομάδες πριν από τη λήψη εκουλιζουμάμπης και τη λήψη αντιβιοτικής προφύλαξης.
- Η απαίτηση για εμβολιασμό σε παιδιά κατά του πνευμονιόκοκκου και του *Haemophilus influenzae* πριν από τη θεραπεία με εκουλιζουμάμπη.
- Υπάρχει σημαντικός κίνδυνος λοίμωξης από *Aspergillus* σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με εκουλιζουμάμπη. Οι επαγγελματίες υγείας θα πρέπει να συμβουλευονται να αναζητούν

παράγοντες κινδύνου και σημεία και συμπτώματα λοίμωξης από *Aspergillus*. Θα πρέπει να περιλαμβάνονται πρακτικές συμβουλές προκειμένου να μετριαστεί ο κίνδυνος.

- Ο κίνδυνος αντιδράσεων κατά την έγχυση, συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας και συμβουλές σχετικά με την παρακολούθηση μετά την έγχυση.
- Ο κίνδυνος ανάπτυξης αντισωμάτων στην εκουλιζουμάμπη.
- Ο κίνδυνος σοβαρής αιμόλυσης μετά από διακοπή της εκουλιζουμάμπης και αναβολή της χορήγησης, τα κριτήριά της, η απαιτούμενη μετά τη θεραπεία παρακολούθηση και η προτεινόμενη θεραπευτική αντιμετώπισή της (μόνο για την ΠΝΑ).
- Ο κίνδυνος σοβαρών επιπλοκών θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας, μετά τη διακοπή της εκουλιζουμάμπης και αναβολή της χορήγησης, τα σημεία της, τα συμπτώματά της, την παρακολούθηση και την αντιμετώπισή της (μόνο για το aHUS).
- Ο κίνδυνος ουσιαστικής παρόξυνσης της νόσου ή υποτροπής μετά από διακοπή της εκουλιζουμάμπης (για την ανθεκτική gMG).
- Η ανάγκη για επεξήγηση και διασφάλιση ότι οι ασθενείς/φροντιστές έχουν κατανοήσει:
  - τους κινδύνους της θεραπείας με εκουλιζουμάμπη
  - τα σημεία και τα συμπτώματα της σηψαιμίας/σοβαρής λοίμωξης και τι μέτρα πρέπει να ληφθούν
  - οι οδηγοί ασθενούς/φροντιστή και το περιεχόμενό τους
  - την ανάγκη να έχουν μαζί τους την κάρτα ασφάλειας ασθενούς και να ενημερώνουν οποιονδήποτε επαγγελματία υγείας ότι λαμβάνουν θεραπεία με εκουλιζουμάμπη
  - την απαίτηση για εμβολιασμούς και αντιβιοτική προφύλαξη
  - την εισαγωγή στο πρόγραμμα καταγραφής
- Λεπτομέρειες των προγραμμάτων καταγραφής της ΠΝΑ και του aHUS και του τρόπου εισαγωγής των ασθενών.

Οι οδηγοί των ασθενών/γονέων πρέπει να είναι ξεχωριστοί για την κάθε ένδειξη και να περιέχουν τα ακόλουθα βασικά μηνύματα:

- Η θεραπεία με εκουλιζουμάμπη αυξάνει τον κίνδυνο σοβαρής λοίμωξης, κυρίως από *Neisseria meningitidis* και άλλα είδη *Neisseria*, συμπεριλαμβανομένης της διάχυτης γονόρροιας.
- Τα σημεία και τα συμπτώματα σοβαρής λοίμωξης και την ανάγκη για λήψη επείγουσας ιατρικής φροντίδας.
- Την κάρτα ασφάλειας ασθενούς και την ανάγκη να την έχουν μαζί τους και να ενημερώνουν οποιονδήποτε επαγγελματία υγείας ότι λαμβάνουν θεραπεία με εκουλιζουμάμπη.
- Η σπουδαιότητα του εμβολιασμού κατά του μηνιγγιτιδόκοκκου πριν τη θεραπεία με εκουλιζουμάμπη και/ή τη λήψη αντιβιοτικής προφύλαξης.
- Η ανάγκη των παιδιών για εμβολιασμό κατά του πνευμονιόκοκκου και του *Haemophilus influenzae* πριν τη θεραπεία με εκουλιζουμάμπη.
- Ο κίνδυνος αντιδράσεων κατά την έγχυση εκουλιζουμάμπης, συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας, και την ανάγκη για κλινική παρακολούθηση μετά την έγχυση.
- Ο κίνδυνος σοβαρών επιπλοκών θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας (για ασθενείς με aHUS) μετά από διακοπή/αναβολή των χορηγήσεων εκουλιζουμάμπης, τα σημεία και τα συμπτώματά τους και τις συστάσεις να συμβουλευούνται το θεράποντα ιατρό, πριν τη διακοπή/αναβολή των χορηγήσεων εκουλιζουμάμπης.
- Ο κίνδυνος σοβαρής αιμόλυσης (για ασθενείς με ΠΝΑ) μετά από διακοπή/αναβολή των χορηγήσεων εκουλιζουμάμπης, τα σημεία και τα συμπτώματά τους και τις συστάσεις να συμβουλευούνται το θεράποντα ιατρό, πριν τη διακοπή/αναβολή των χορηγήσεων εκουλιζουμάμπης.
- Ο κίνδυνος ουσιαστικής παρόξυνσης της νόσου ή υποτροπής (για ασθενείς με ανθεκτική gMG) μετά από διακοπή/αναβολή των χορηγήσεων εκουλιζουμάμπης και τις συστάσεις να συμβουλευούνται το θεράποντα ιατρό, πριν τη διακοπή/αναβολή των χορηγήσεων εκουλιζουμάμπης.
- Εισαγωγή στο πρόγραμμα καταγραφής ΠΝΑ και aHUS.

Η κάρτα ασφάλειας ασθενούς περιέχει:

- Τα σημεία και τα συμπτώματα των λοιμώξεων και της σηψαιμίας.
- Προειδοποιήσεις για αναζήτηση άμεσης ιατρικής φροντίδας εάν παρουσιαστούν τα παραπάνω.

- Δήλωση ότι ο ασθενής λαμβάνει εκουλιζουμάμη.
- Στοιχεία επικοινωνίας όπου ένας επαγγελματίας υγείας μπορεί να λάβει περισσότερες πληροφορίες.

*Ο ΚΑΚ θα στέλνει κάθε χρόνο στους θεράποντες ιατρούς ή τους φαρμακοποιούς που συνταγογραφούν/διαθέτουν εκουλιζουμάμη, μια υπενθύμιση ώστε ο συνταγογράφος/φαρμακοποιός να ελέγχει εάν ο (επανα-)εμβολιασμός κατά του *Neisseria meningitidis* απαιτείται σε ασθενείς του/της που υποβάλλονται σε θεραπεία με εκουλιζουμάμη.*

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**



**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

Ετικέτα κουτιού

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Soliris 300 mg, πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
Εκουλιζουμάμπη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Ένα φιαλίδιο των 30 ml περιέχει 300 mg εκουλιζουμάμπης (10 mg/ml).

Η εκουλιζουμάμπη είναι ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα IgG<sub>2/4k</sub> το οποίο παράγεται στην κυτταρική γραμμή NS0 μέσω της τεχνολογίας του ανασυνδυασμένου DNA.

Κατόπιν αραίωσης, η τελική συγκέντρωση του διαλύματος προς έγχυση είναι 5 mg/ml.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Χλωριούχο νάτριο, διβασικό φωσφορικό νάτριο, μονοβασικό φωσφορικό νάτριο, πολυσορβικό 80 και ύδωρ για ενέσιμα.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
1 φιαλίδιο των 30 ml (10 mg/ml)

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Για ενδοφλέβια χρήση.

Πρέπει να αραιώνεται πριν από τη χρήση.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)****8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

Μετά την αραίωση, το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται εντός 24 ωρών.

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε ψυγείο.  
Μην καταψύχετε.  
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας:  
Alexion Europe SAS  
103-105 rue Anatole France  
92300 Levallois-Perret  
Γαλλία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/07/393/001

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:  
SN:  
NN:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**Φιαλίδιο μίας χρήσης από γυαλί τύπου I**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Soliris 300 mg, πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
Εκουλιζουμάμπη  
Για ενδοφλέβια χρήση

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Πρέπει να αραιώνεται πριν από τη χρήση.  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

30 ml (10 mg/ml)

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

### Soliris 300 mg, πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση εκουλιζουμάμπη

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Soliris και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Soliris
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Soliris
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Soliris
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### 1. Τι είναι το Soliris και ποια είναι η χρήση του

##### Τι είναι το Soliris

Το Soliris περιέχει τη δραστική ουσία εκουλιζουμάμπη και ανήκει σε μια κατηγορία φαρμάκων που ονομάζονται μονοκλωνικά αντισώματα. Η εκουλιζουμάμπη συνδέεται και αναστέλλει μια συγκεκριμένη πρωτεΐνη του οργανισμού η οποία προκαλεί φλεγμονή και έτσι αποτρέπει τα συστήματα του σώματός σας να επιτεθούν και να καταστρέψουν τα ευάλωτα κύτταρα του αίματος, τους νεφρούς, τους μύες ή τα νεύρα των ματιών και τον νωτιαίο μυελό.

##### Ποια είναι η χρήση του Soliris

##### Παροξυσμική Νυχτερινή Αιμοσφαινουρία

Το Soliris χρησιμοποιείται για να θεραπεύσει ενήλικες και παιδιά ασθενείς οι οποίοι πάσχουν από μια νόσο που προσβάλλει το αιμοποιητικό σύστημα, γνωστή ως Παροξυσμική Νυχτερινή Αιμοσφαινουρία (ΠΝΑ). Η ΠΝΑ μπορεί να προκαλέσει στους ασθενείς που πάσχουν από αυτήν καταστροφή των ερυθρών αιμοσφαιρίων και επακόλουθες χαμηλές συγκεντρώσεις αίματος (αναιμία), κόπωση, δυσλειτουργία, άλγος, σκούρα ούρα, δύσπνοια και θρομβώσεις. Η εκουλιζουμάμπη μπορεί να αναστείλει τη φλεγμονώδη απόκριση του οργανισμού και την ικανότητά του να επιτίθεται και να καταστρέφει τα δικά του ευαίσθητα ΠΝΑ αιμοποιητικά κύτταρα.

##### Άτυπο Αιμολυτικό Ουραιμικό Σύνδρομο

Το Soliris χρησιμοποιείται επίσης για να θεραπεύσει ενήλικες και παιδιά ασθενείς με ένα συγκεκριμένο τύπο ασθένειας που επηρεάζει το αιμοποιητικό σύστημα και τους νεφρούς και ονομάζεται άτυπο αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο (aHUS). Σε ασθενείς με aHUS, οι νεφροί τους και τα κύτταρα του αίματος, συμπεριλαμβανομένων των αιμοπεταλίων, μπορεί να παρουσιάσουν φλεγμονή η οποία μπορεί να οδηγήσει σε χαμηλό αριθμό αιμοσφαιρίων (θρομβοπενία και αναιμία), μειωμένη ή απώλεια λειτουργίας των νεφρών, θρόμβους στο αίμα, κόπωση και δυσκολία στην λειτουργία. Η εκουλιζουμάμπη μπορεί να μπλοκάρει τη φλεγμονώδη απάντηση του σώματος, και την ικανότητά του να επιτεθεί και να καταστρέψει τα ευάλωτα κύτταρα του αίματος και των νεφρών του ίδιου.

### **Ανθεκτική Γενικευμένη Μυασθένεια Gravis**

Το Soliris χρησιμοποιείται επίσης για τη θεραπεία ενηλίκων και παιδιών ασθενών ηλικίας 6 ετών και άνω οι οποίοι πάσχουν από μια νόσο που προσβάλλει τους μύες, γνωστή ως γενικευμένη Μυασθένεια Gravis (gMG). Σε ασθενείς με gMG, το ανοσοποιητικό τους σύστημα μπορεί να επιτεθεί στους μύς τους και να τους προκαλέσει βλάβη το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε έντονη μυϊκή αδυναμία, μειωμένη κινητικότητα, δυσκολία στην αναπνοή, υπερβολική κόπωση, κίνδυνο αναρρόφησης και σημαντικά επηρεασμένες δραστηριότητες καθημερινής ζωής. Το Soliris μπορεί να αναστείλει τη φλεγμονώδη απόκριση του οργανισμού και την ικανότητά του να επιτίθεται και να καταστρέφει τους δικούς του μύς για τη βελτίωση της μυϊκής σύσπασης, μειώνοντας με αυτόν τον τρόπο τα συμπτώματα της νόσου και την επίπτωση της νόσου στις δραστηριότητες καθημερινής ζωής. Το Soliris ενδείκνυται ειδικά για ασθενείς που παραμένουν συμπτωματικοί παρά τη θεραπεία με άλλες διαθέσιμες θεραπείες για MG.

### **Διαταραχές του φάσματος ασθενειών της οπτικής νευρομυελίτιδας**

Το Soliris χρησιμοποιείται επίσης για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών οι οποίοι πάσχουν από έναν συγκεκριμένο τύπο νόσου που κατά κύριο λόγο προσβάλλει τα νεύρα των ματιών και τον νωτιαίο μυελό και ονομάζεται διαταραχή του φάσματος ασθενειών της οπτικής νευρομυελίτιδας (NMOSD). Στους ασθενείς με NMOSD, το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται και προκαλεί βλάβη στα νεύρα των ματιών και τον νωτιαίο μυελό. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε τύφλωση στο ένα ή και στα δύο μάτια, αδυναμία ή παράλυση στα πόδια ή τα χέρια, οδυνηρούς σπασμούς απώλεια της αίσθησης και σημαντική επιβάρυνση των δραστηριοτήτων της καθημερινής ζωής. Το Soliris μπορεί να αναστείλει τη φλεγμονώδη απόκριση του οργανισμού και την ικανότητά του να επιτίθεται και να καταστρέφει τα δικά του νεύρα των ματιών και τον νωτιαίο μυελό, μειώνοντας με αυτόν τον τρόπο τα συμπτώματα της νόσου και την επίπτωση της νόσου στις δραστηριότητες καθημερινής ζωής.

## **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Soliris**

### **Μη χρησιμοποιήσετε το Soliris**

- Σε περίπτωση αλλεργίας στην εκουλιζουμάμπη, στις πρωτεΐνες ποντικού, σε άλλα μονοκλωνικά αντισώματα ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- Εάν δεν έχετε εμβολιαστεί κατά της λοίμωξης από μηνιγγιτιδόκοκκο, εκτός εάν λαμβάνετε αντιβιοτικά για τη μείωση του κινδύνου λοίμωξης μέχρι 2 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό.
- Εάν έχετε μηνιγγιτιδοκοκκική λοίμωξη.

### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

#### **Κίνδυνος μηνιγγιτιδοκοκκικών και άλλων λοιμώξεων από το *Neisseria***

Η αγωγή με Soliris μπορεί να μειώσει σημαντικά τη φυσική αντίσταση του οργανισμού στις λοιμώξεις, ιδίως έναντι ορισμένων οργανισμών που προκαλούν μηνιγγιτιδοκοκκική λοίμωξη (σοβαρή λοίμωξη των επενδυματικών κυττάρων του εγκεφάλου και σηψαιμία) και άλλες λοιμώξεις από το *Neisseria* συμπεριλαμβανομένης της διάχυτης γονόρροιας.

Πριν πάρετε το Soliris, συμβουλευθείτε τον γιατρό σας ούτως ώστε να εμβολιαστείτε κατά της *Neisseria meningitidis*, ενός οργανισμού που προκαλεί μηνιγγιτιδοκοκκική λοίμωξη, τουλάχιστον 2 εβδομάδες πριν την έναρξη της θεραπείας, και να λάβετε αντιβιοτικά για τη μείωση του κινδύνου λοίμωξης έως 2 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό. Βεβαιωθείτε ότι δεν έχει παρέλθει μεγάλο χρονικό διάστημα από τον παλαιότερο εμβολιασμό κατά του μηνιγγιτιδόκοκκου. Πρέπει επίσης να γνωρίζετε ότι ο εμβολιασμός ενδέχεται να μην προλαμβάνει το συγκεκριμένο είδος λοίμωξης. Για την πρόληψη της λοίμωξης ενδέχεται να χρειάζεστε συμπληρωματικά μέτρα, τα οποία αποφασίζει ο γιατρός σας σύμφωνα με τις εκάστοτε εθνικές συστάσεις.

Εάν διατρέχετε κίνδυνο γονόρροιας, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο.

### Συμπτώματα μηνιγγιτιδοκοκκικής λοίμωξης

Ο έγκαιρος εντοπισμός και η θεραπεία ορισμένων μορφών λοίμωξης σε ασθενείς που λαμβάνουν Soliris είναι κρίσιμης σημασίας. Για τον λόγο αυτό, θα σας δοθεί μια κάρτα που πρέπει να μεταφέρετε μαζί σας, στην οποία αναγράφονται συγκεκριμένα αρχικά συμπτώματα. Η κάρτα αυτή ονομάζεται «Κάρτα Ασφάλειας Ασθενούς».

Σε περίπτωση που εκδηλώσετε κάποιο από τα παρακάτω συμπτώματα, πρέπει να ενημερώσετε αμέσως τον γιατρό σας:

- κεφαλαλγία συνοδευόμενη από ναυτία ή έμετο
- κεφαλαλγία συνοδευόμενη από δυσκαμψία στον αυχένα ή τη μέση
- πυρετός
- εξάνθημα
- σύγχυση
- έντονη μυαλγία σε συνδυασμό με συμπτώματα τύπου γρίπης
- φωτοευαισθησία.

### Θεραπεία της μηνιγγιτιδοκοκκικής λοίμωξης κατά τη διάρκεια μετακινήσεων

Εάν πρόκειται να ταξιδέψετε σε απομακρυσμένη περιοχή όπου δεν είναι εφικτή η επικοινωνία με γιατρό ή η λήψη φαρμακευτικής αγωγής, ο γιατρός μπορεί να σας συνταγογραφήσει ως προληπτικό μέτρο ένα αντιβιοτικό για την καταπολέμηση της *Neisseria meningitidis*, το οποίο θα έχετε μαζί σας. Εάν αισθανθείτε οποιοδήποτε από τα προαναφερόμενα συμπτώματα, πρέπει να πάρετε τα αντιβιοτικά, σύμφωνα με τις οδηγίες του συνταγογράφου. Λάβετε υπόψη ότι, ακόμη και εάν αισθανθείτε καλύτερα μετά τη λήψη των αντιβιοτικών, πρέπει να επισκεφθείτε γιατρό το συντομότερο δυνατόν.

### **Λοιμώξεις**

Πριν από την έναρξη της θεραπείας με Soliris, ενημερώστε τον γιατρό σας εάν πάσχετε από λοίμωξη.

### **Αλλεργικές αντιδράσεις**

Το Soliris περιέχει μια πρωτεΐνη και οι πρωτεΐνες μπορούν σε ορισμένους ανθρώπους να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις.

### **Παιδιά και έφηβοι**

Ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών πρέπει να εμβολιάζονται κατά των λοιμώξεων από *Haemophilus influenzae* και των πνευμονιοκοκκικών λοιμώξεων.

### **Ηλικιωμένοι**

Δεν υπάρχουν ειδικές προφυλάξεις που απαιτούνται για τη θεραπεία ασθενών ηλικίας από 65 ετών και άνω.

### **Άλλα φάρμακα και Soliris**

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν χρησιμοποιείτε, έχετε πρόσφατα χρησιμοποιήσει ή μπορεί να χρησιμοποιήσετε άλλα φάρμακα.

### **Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα**

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο.

### *Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία*

Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χρήσης αποτελεσματικής αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και έως 5 μήνες μετά τη θεραπεία σε γυναίκες που μπορούν να μείνουν έγκυες.

### *Κύηση/Θηλασμός*

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο.



### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Το Soliris δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

### **Το Soliris περιέχει νάτριο**

Αφού αραιωθεί με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), το φάρμακο αυτό περιέχει 0,88 g νατρίου (κύριο συστατικό μαγειρικού/επιτραπέζιου αλατος) στα 240 ml στη μέγιστη δόση. Αυτό ισοδυναμεί με το 44,0% της συνιστώμενης μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης νατρίου με τη διατροφή για έναν ενήλικα. Αυτό θα πρέπει να το λαμβάνετε υπόψη εάν ακολουθείτε δίαιτα ελεγχόμενου νατρίου.

Αφού αραιωθεί με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 4,5 mg/ml (0,45%), το φάρμακο αυτό περιέχει 0,67 g νατρίου (κύριο συστατικό μαγειρικού/επιτραπέζιου αλατος) στα 240 ml στη μέγιστη δόση. Αυτό ισοδυναμεί με το 33,5% της συνιστώμενης μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης νατρίου με τη διατροφή για έναν ενήλικα. Αυτό θα πρέπει να το λαμβάνετε υπόψη εάν ακολουθείτε δίαιτα ελεγχόμενου νατρίου.

### **3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Soliris**

Τουλάχιστον 2 εβδομάδες πριν από την έναρξη της θεραπείας με Soliris, ο γιατρός σας θα σας χορηγήσει εμβόλιο κατά της μηνιγγιτιδοκοκκικής λοίμωξης, εφόσον δεν έχετε εμβολιαστεί στο παρελθόν ή εφόσον έχει παρέλθει μεγάλο χρονικό διάστημα από τον εμβολιασμό. Εάν το παιδί σας δεν είναι σε ηλικία εμβολιασμού ή εάν δεν έχετε εμβολιασθεί τουλάχιστον 2 εβδομάδες πριν την έναρξη της θεραπείας με Soliris, ο γιατρός σας θα σας συνταγογραφήσει αντιβιοτικά για τη μείωση του κινδύνου λοίμωξης έως 2 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό σας.

Ο γιατρός σας θα χορηγήσει στο παιδί σας ηλικίας κάτω των 18 ετών το εμβόλιο κατά του *Haemophilus influenzae* και των πνευμονιοκοκκικών λοιμώξεων, σύμφωνα με τις εθνικές συστάσεις εμβολιασμού για κάθε ηλικιακή ομάδα.

### **Οδηγίες για σωστή χορήγηση**

Η θεραπεία πρέπει να χορηγείται από τον γιατρό σας ή άλλον πάροχο υγειονομικής περίθαλψης, με έγχυση του αραιωμένου διαλύματος του φιαλιδίου του Soliris, από ασκό στάγδην έγχυσης μέσω σωλήνα απευθείας σε μία από τις φλέβες σας. Συνιστάται να αρχίζει η θεραπεία σας με την ονομαζόμενη αρχική φάση, διάρκειας 4 εβδομάδων, ακολουθούμενη από τη φάση συντήρησης.

### **Εάν χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο για τη θεραπεία της ΠΝΑ**

Για ενήλικες:

- **Αρχική Φάση:**  
Κάθε εβδομάδα για τις πρώτες τέσσερις εβδομάδες, ο γιατρός σας θα σας χορηγήσει αραιωμένο διάλυμα Soliris μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης. Σε κάθε έγχυση θα χορηγείται δόση 600 mg (2 φιαλίδια των 30 ml) και η διάρκειά της θα είναι 25-45 λεπτά (35 λεπτά ± 10 λεπτά).
- **Φάση Συντήρησης:**
  - Την πέμπτη εβδομάδα, ο γιατρός σας θα σας χορηγήσει, μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης, αραιωμένο διάλυμα Soliris σε δόση των 900 mg (3 φιαλίδια των 30 ml) κατά τη διάρκεια μιας περιόδου 25-45 λεπτών (35 λεπτά ± 10 λεπτά).
  - Μετά την πέμπτη εβδομάδα, ο γιατρός σας θα σας χορηγήσει κάθε δύο εβδομάδες 900 mg αραιωμένου διαλύματος Soliris στο πλαίσιο μακροχρόνιας θεραπείας.

### **Εάν χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο για τη θεραπεία του aHUS, της ανθεκτικής gMG ή της NMOSD**

Για ενήλικες:

- **Αρχική Φάση:**  
Κάθε εβδομάδα για τις πρώτες τέσσερις εβδομάδες, ο γιατρός σας θα σας χορηγήσει αραιωμένο διάλυμα Soliris μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης. Σε κάθε έγχυση θα χορηγείται δόση 900 mg (3 φιαλίδια των 30 ml), και η διάρκειά της θα είναι 25-45 λεπτά (35 λεπτά ± 10 λεπτά).

- Φάση Συντήρησης:
  - Την πέμπτη εβδομάδα, ο γιατρός σας θα σας χορηγήσει, μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης διάρκειας 25-45 λεπτών (35 λεπτά ± 10 λεπτά), αραιωμένο διάλυμα Soliris σε δόση έως και 1.200 mg (4 φιαλίδια των 30 ml)
  - Μετά την πέμπτη εβδομάδα, ο γιατρός σας θα σας χορηγεί 1.200 mg αραιωμένο διάλυμα Soliris κάθε δύο εβδομάδες στο πλαίσιο μακροχρόνιας θεραπείας.

Παιδιά και έφηβοι με ΠΝΑ, aHUS ή ανθεκτική gMG και οι οποίοι έχουν βάρος 40 κιλά και άνω λαμβάνουν αγωγή ίδια με αυτή των ενηλίκων.

Παιδιά και έφηβοι με ΠΝΑ, aHUS ή ανθεκτική gMG οι οποίοι έχουν βάρος κάτω των 40 κιλών απαιτούν μια μικρότερη δόση βάσει του πόσο ζυγίζουν. Ο γιατρός σας θα υπολογίσει τη δόση.

Για παιδιά και εφήβους ηλικίας με ΠΝΑ και aHUS κάτω των 18 ετών:

Σωματικό Βάρος	Αρχική Φάση	Φάση Συντήρησης
30 έως <40 kg	600 mg εβδομαδιαίως για τις πρώτες 2 εβδομάδες	900 mg την εβδομάδα 3, έπειτα 900 mg κάθε 2 εβδομάδες
20 έως <30 kg	600 mg εβδομαδιαίως για τις πρώτες 2 εβδομάδες	600 mg την εβδομάδα 3, έπειτα 600 mg κάθε 2 εβδομάδες
10 έως <20 kg	600 mg εβδομαδιαίως ως εφάπαξ δόση την εβδομάδα 1	300 mg την εβδομάδα 2, έπειτα 300 mg κάθε 2 εβδομάδες
5 έως <10 kg	300 mg εβδομαδιαίως ως εφάπαξ δόση την εβδομάδα 1	300 mg την εβδομάδα 2, έπειτα 300 mg κάθε 3 εβδομάδες

Τα άτομα που υποβάλλονται σε απομάκρυνση του πλάσματος και επαναμετάγγιση των έμμορφων στοιχείων μπορούν να λάβουν επιπλέον δόσεις του Soliris.

Μετά από κάθε έγχυση, θα παρακολουθείτε για μία περίπου ώρα. Οι οδηγίες του γιατρού σας πρέπει να τηρούνται με προσοχή.

#### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Soliris από την κανονική**

Εάν υποψιαστείτε ότι σας έχει κατά λάθος χορηγηθεί δόση Soliris μεγαλύτερη από την προβλεπόμενη, συμβουλευθείτε τον γιατρό σας.

#### **Εάν ξεχάσετε ένα ραντεβού για τη λήψη του Soliris**

Εάν ξεχάσετε κάποιο ραντεβού, συμβουλευθείτε αμέσως τον γιατρό σας και ανατρέξτε στην παρακάτω παράγραφο «Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Soliris».

#### **Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Soliris για θεραπεία ΠΝΑ**

Τα συμπτώματα της ΠΝΑ μπορούν να επανέλθουν με μεγαλύτερη δριμύτητα σύντομα μετά τη διακοπή ή την ολοκλήρωση της θεραπείας με Soliris. Ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει σχετικά με τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες και θα σας εξηγήσει τους κινδύνους. Ο γιατρός σας θα θέλει να σας παρακολουθεί στενά για τουλάχιστον 8 εβδομάδες.

Μεταξύ των κινδύνων της διακοπής της θεραπείας με Soliris περιλαμβάνεται η αυξημένη καταστροφή των ερυθρών αιμοσφαιρίων, η οποία μπορεί να προκαλέσει:

- Σημαντική πτώση των επιπέδων των ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία),
- Σύγχυση ή μεταβολή στην εγρήγορσή σας,
- Θωρακικό άλγος ή στηθάγχη,
- Αύξηση των επιπέδων κρεατινίνης ορού (νεφρικές διαταραχές), ή
- Θρόμβωση (δημιουργία θρόμβων στο αίμα).

Εάν εκδηλώσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας.

### **Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Soliris για τη θεραπεία του aHUS**

Διακοπή ή ολοκλήρωση της θεραπείας με Soliris μπορεί να προκαλέσει επιστροφή των συμπτωμάτων του aHUS. Ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει σχετικά με τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες και θα σας εξηγήσει τους κινδύνους. Ο γιατρός σας θα θέλει να σας παρακολουθεί στενά.

Οι κίνδυνοι λόγω της διακοπής της θεραπείας με Soliris περιλαμβάνουν αύξηση της φλεγμονής των αιμοπεταλίων σας, η οποία μπορεί να προκαλέσει:

- Σημαντική πτώση του αριθμού των αιμοπεταλίων σας (θρομβοπενία),
- Σημαντική αύξηση της καταστροφής των ερυθροκυττάρων σας,
- Μειωμένη σύρση (προβλήματα με τους νεφρούς σας),
- Αύξηση των επιπέδων της κρεατινίνης του ορού (προβλήματα με τους νεφρούς σας),
- Σύγχυση ή μεταβολή στην εγρήγορση σας,
- Θωρακικό άλγος ή στηθάγχη,
- Δύσπνοια, ή
- Θρόμβωση (δημιουργία θρόμβων στο αίμα).

Εάν εμφανίσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας.

### **Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Soliris για τη θεραπεία της ανθεκτικής gMG**

Η προσωρινή ή μόνιμη διακοπή της θεραπείας με Soliris μπορεί να προκαλέσει την επανεμφάνιση των συμπτωμάτων της gMG σας. Παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν σταματήσετε το Soliris. Ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει σχετικά με τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες, καθώς και τους πιθανούς κινδύνους. Ο γιατρός σας θα θέλει επίσης να σας παρακολουθεί στενά.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

### **Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Soliris για τη θεραπεία της NMOSD**

Η προσωρινή ή μόνιμη διακοπή της θεραπείας με Soliris μπορεί να προκαλέσει την επιδείνωση της NMOSD ή την εμφάνιση υποτροπής. Παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν σταματήσετε το Soliris. Ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει σχετικά με τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες, καθώς και τους πιθανούς κινδύνους. Ο γιατρός σας θα θέλει επίσης να σας παρακολουθεί στενά.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

## **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Πριν από τη θεραπεία, ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει σχετικά με τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες και θα σας εξηγήσει τους κινδύνους και τα οφέλη της θεραπείας με Soliris.

Η πιο σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν η μηνιγγιτιδοκοκκική σηψαιμία.

Εάν εμφανίσετε οποιοδήποτε από τα συμπτώματα μηνιγγιτιδοκοκκικής λοίμωξης (βλέπε παράγραφο 2 Κίνδυνος μηνιγγιτιδοκοκκικών και άλλων λοιμώξεων από το *Neisseria*), πρέπει να ενημερώσετε αμέσως τον γιατρό σας.

Εάν δεν γνωρίζετε τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται παρακάτω, ζητήστε από τον γιατρό σας να σας τις εξηγήσει.

**Πολύ συχνές:** μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα: κεφαλαλγία.

**Συχνές:** μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα:

- λοίμωξη του πνεύμονα (πνευμονία), κοινό κρυολόγημα (ρινοφαρυγγίτιδα), λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος (ουρολοίμωξη),

- μικρός αριθμός λευκοκυττάρων (λευκοπενία), μείωση των ερυθροκυττάρων, η οποία μπορεί να κάνει το δέρμα χλωμό και να προκαλέσει αδυναμία ή δύσπνοια
- δυσκολία στον ύπνο
- ζάλη, υψηλή αρτηριακή πίεση
- λοίμωξη ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, βήχας, άλγος του φάρυγγα (στοματοφαρυγγικό άλγος), βρογχίτιδα, ερπητικές πληγές (απλός έρπης)
- διάρροια, εμετός, ναυτία, κοιλιακό άλγος, εξάνθημα, απώλεια τριχών (αλωπεκία), κνησμώδες δέρμα (κνησμός)
- πόνοι στις αρθρώσεις (βραχίονες και πόδια), πόνος στα άκρα (βραχίονες και πόδια)
- πυρετός (πυρεξία), ρίγη, αίσθημα κούρασης (κόπωση), γριππώδης συνδρομή
- αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση

**Όχι συχνές:** μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα:

- σοβαρή λοίμωξη (μηνιγγιτιδοκοκκική λοίμωξη), σηψαιμία, σηπτική καταπληξία, ιογενής λοίμωξη, λοίμωξη κατώτερου αναπνευστικού συστήματος, στομαχική ίωση (γαστρεντερική λοίμωξη), κυστίτιδα
- λοίμωξη, μυκητίαση, συλλογή πύου (απόστημα), τύπος λοίμωξης του δέρματος (κυτταρίτιδα), γρίπη, παραρρινοκολπίτιδα, λοίμωξη των δοντιών (απόστημα), λοίμωξη των ούλων
- σχετικά λίγα αιμοπετάλια στο αίμα (θρομβοπενία), χαμηλά επίπεδα λεμφοκυττάρων ένα συγκεκριμένο είδος λευκοκυττάρων (λεμφοπενία), αίσθηση του καρδιακού κτύπου σας
- σοβαρή αλλεργική αντίδραση η οποία προκαλεί δυσκολία στην αναπνοή ή ζάλη (αναφυλακτική αντίδραση), υπερευαισθησία
- απώλεια όρεξης
- κατάθλιψη, άγχος, διακυμάνσεις της συναισθηματικής διάθεσης, διαταραχή ύπνου
- τσιμπήματα σε τμήμα του σώματος (παραίσθησία), τρέμουλο, διαταραχές γεύσης (δυσγευσία), λιποθυμία
- θαμπή όραση
- βουητό στα αυτιά, ίλιγγος
- ξαφνική και ραγδαία ανάπτυξη εξαιρετικά υψηλής αρτηριακής πίεσης, χαμηλή αρτηριακή πίεση, έξαψη, φλεβική διαταραχή
- δύσπνοια (δυσκολία στην αναπνοή), αιμορραγία από τη μύτη, βουλωμένη μύτη (ρινική συμφόρηση), ερεθισμός του φάρυγγα, καταρροή (ρινόρροια)
- φλεγμονή του περιτοναίου (του ιστού που περιβάλλει τα περισσότερα όργανα της κοιλίας), δυσκοιλιότητα, στομαχική δυσφορία μετά τα γεύματα (δυσπεψία), διάταση της κοιλίας
- κνίδωση, ερυθρότητα του δέρματος, ξηροδερμία, ερυθρές ή μωβ κηλίδες κάτω από το δέρμα, αυξημένη εφίδρωση, φλεγμονή του δέρματος
- μυϊκές κράμπες, μυϊκά άλγη, πόνοι στην πλάτη και τον αυχένα, οστικός πόνος
- διαταραχή των νεφρών, δυσκολία ή πόνος κατά την ούρηση (δυσουρία), αίμα στα ούρα
- αυτόματη στύση πέους
- πρήξιμο (οίδημα), θωρακική δυσφορία, αίσθημα κούρασης (κόπωση), θωρακικό άλγος, πόνος στη θέση έγχυσης, ρίγη
- αύξηση των ηπατικών ενζύμων, μείωση του ποσοστού του όγκου του αίματος που καταλαμβάνεται από τα ερυθροκύτταρα, μείωση της πρωτεΐνης των ερυθροκυττάρων που μεταφέρει το οξυγόνο

**Σπάνιες:** μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα:

- λοίμωξη από μύκητα (λοίμωξη από *Aspergillus*), λοίμωξη της άρθρωσης (αρθρίτιδα βακτηριακή), λοίμωξη από *Haemophilus influenzae*, λεύκη, βακτηριδιακά σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα (γονόρροια)
- όγκος του δέρματος (μελάνωμα), διαταραχές του μυελού των οστών
- καταστροφή των ερυθροκυττάρων (αιμόλυση), συγκόλληση των κυττάρων, μη φυσιολογικός παράγοντας πήξης, μη φυσιολογική πήξη του αίματος
- νόσος με υπερδραστηριότητα του θυρεοειδούς (νόσος του Basedow)
- ανώμαλα όνειρα
- ερεθισμός του οφθαλμού
- μώλωπα

- ασυνήθιστη αντίστροφη ροή της τροφής από το στομάχι, πόνος στα ούλα
- κίτρινη χρώση του δέρματος και/ή των οφθαλμών (ίκτερος)
- διαταραχή του χρώματος του δέρματος
- σπασμοί των μυών του στόματος, διόγκωση άρθρωσης
- διαταραχές εμμήνου ρύσης
- μη φυσιολογική διαρροή του εγχυόμενου φαρμάκου έξω από τη φλέβα, ανώμαλη αίσθηση στη θέση έγχυσης, αίσθημα καύσου

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

### **5. Πώς να φυλάσσετε το Soliris**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά. Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην ετικέτα του φιαλιδίου μετά τη λέξη «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).

Μην καταψύχετε.

Τα φιαλίδια του Soliris στην αρχική τους συσκευασία μπορεί να μείνουν εκτός ψυγείου **για μια μόνο περίοδο διάρκειας έως και 3 ημέρες**. Στο τέλος αυτής της περιόδου της φύλαξης το προϊόν μπορεί να επανατοποθετηθεί στο ψυγείο.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Μετά την αραίωση, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται εντός 24 ωρών.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

### **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

#### **Τι περιέχει το Soliris**

- Η δραστική ουσία είναι η εκουλιζουμάμπη (300 mg/30 ml σε φιαλίδιο που αντιστοιχεί σε 10 mg/ml).
- Τα άλλα συστατικά είναι:
  - νάτριο φωσφορικό δισόξινο
  - νάτριο φωσφορικό μονόξινο
  - χλωριούχο νάτριο
  - πολυσορβικό 80 (φυτικής προέλευσης)
 Διαλύτης: ύδωρ για ενέσιμα

#### **Εμφάνιση του Soliris και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Το Soliris είναι πυκνό διάλυμα για την παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (30 ml σε φιαλίδιο – συσκευασία του ενός φιαλιδίου).

Το Soliris είναι ένα διαυγές και άχρωμο διάλυμα.

#### **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

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

**Παρασκευαστής**  
Almac Pharma Services  
22 Seagoe Industrial Estate  
Craigavon BT63 5QD  
Ηνωμένο Βασίλειο

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

**België/Belgique/Belgien**  
Alexion Pharma Belgium  
Tél/Tel: +32 0 800 200 31

**Lietuva**  
UAB AstraZeneca Lietuva  
Tel: +370 5 2660550

**България**  
АстраЗенека България ЕООД  
Тел.: +359 24455000

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

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

**Magyarország**  
AstraZeneca Kft.  
Tel.: +36 1 883 6500

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

**Malta**  
Alexion Europe SAS  
Tel: +353 1 800 882 840

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

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

**Eesti**  
AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

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

**Ελλάδα**  
AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 210 6871500

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

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

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

**France**  
Alexion Pharma France SAS  
Tél: +33 1 47 32 36 21

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Alexion Europe SAS  
Tel: +353 1 800 882 840

**Ísland**

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

**Italia**

Alexion Pharma Italy srl  
Tel: +39 02 7767 9211

**Κύπρος**

Alexion Europe SAS  
Τηλ: +357 22490305

**Latvija**

SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

**România**

AstraZeneca Pharma SRL  
Tel: +40 21 317 60 41

**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited  
Tel: +386 1 51 35 600

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Alexion Europe SAS  
Tel: +44 (0) 800 028 4394

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu/>. Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι με άλλες ιστοσελίδες που αφορούν σπάνιες ασθένειες και θεραπείες.

---

## Οδηγίες χρήσης για επαγγελματίες υγείας Χειρισμός του Soliris

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε γιατρούς ή επαγγελματίες υγείας:

### 1- Πώς διατίθεται το Soliris

Κάθε φιαλίδιο Soliris περιέχει 300 mg του δραστικού συστατικού σε 30 ml του φαρμακευτικού διαλύματος.

### 2- Πριν από τη χορήγηση

Η ανασύσταση και η αραιώση πρέπει να πραγματοποιούνται σύμφωνα με τους κανόνες ορθής πρακτικής, ειδικότερα τους κανόνες που αφορούν την ασηψία.

Το Soliris πρέπει να παρασκευάζεται για χορήγηση από καταρτισμένο επαγγελματία υγείας με χρήση άσηπτης τεχνικής.

- Επιθεωρήστε οπτικά το διάλυμα Soliris για ύπαρξη σωματιδίων ή αλλοίωση του χρώματος.
- Με μια αποστειρωμένη σύριγγα, αφαιρέστε την απαιτούμενη ποσότητα Soliris από το(α) φιαλίδιο(α).
- Μεταφέρετε τη συνιστώμενη δόση σε ασκό έγχυσης.
- Αραιώστε το Soliris προσθέτοντας την κατάλληλη ποσότητα αραιωτικού στον ασκό έγχυσης έως ότου επιτευχθεί τελική συγκέντρωση 5 mg/ml (το ήμισυ της αρχικής ποσότητας). Για τη δόση των 300 mg, χρησιμοποιήστε 30 ml Soliris (10 mg/ml) και προσθέστε 30 ml αραιωτικού. Για τη δόση των 600 mg, χρησιμοποιήστε 60 ml Soliris και προσθέστε 60 ml αραιωτικού. Για τις δόσεις των 900 mg, χρησιμοποιήστε 90 ml Soliris και προσθέστε 90 ml αραιωτικού. Για τις δόσεις των 1.200 mg, χρησιμοποιήστε 120 ml Soliris και προσθέστε 120 ml αραιωτικού. Ο τελικός όγκος ενός αραιωμένου διαλύματος Soliris 5 mg/ml είναι 60 ml για τη δόση των 300 mg, 120 ml για τη δόση των 600 mg, 180 ml για τη δόση των 900 mg ή 240 ml για τη δόση των 1.200 mg.
- Τα αραιωτικά είναι ενέσιμο διάλυμα Χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), ενέσιμο διάλυμα Χλωριούχου νατρίου 4,5 mg/ml (0,45%) ή Υδατικό διάλυμα δεξτρόζης 5%.
- Ανακινήστε ελαφρά τον ασκό έγχυσης που περιέχει το αραιωμένο διάλυμα Soliris, ούτως ώστε το φαρμακευτικό προϊόν να αναμειχθεί καλά με το αραιωτικό.
- Πριν από τη χορήγηση, το αραιωμένο διάλυμα πρέπει να σταθεροποιείται στη θερμοκρασία δωματίου [18°C – 25°C].
- Το αραιωμένο διάλυμα δεν πρέπει να θερμαίνεται σε φούρνο μικροκυμάτων ούτε σε καμία πηγή θερμότητας, παρά μόνο μέσω έκθεσής του στη θερμοκρασία δωματίου.
- Απορρίψτε τυχόν αχρησιμοποίητο περιεχόμενο του φιαλιδίου.
- Το αραιωμένο διάλυμα του Soliris μπορεί να φυλάσσεται στους 2 °C – 8 °C για διάστημα έως και 24 ωρών πριν από τη χορήγηση.

### 3- Χορήγηση

- Μη χορηγείτε το Soliris με ταχεία ενδοφλέβια ένεση (push ή bolus).
- Το Soliris πρέπει να χορηγείται μόνο μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης.
- Το αραιωμένο διάλυμα του Soliris πρέπει να χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση επί 25 έως 45 λεπτά (35 λεπτά ± 10 λεπτά) σε ενήλικες και 1-4 ώρες σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών μέσω της δράσεως της βαρύτητας, αντλίας τύπου σύριγγας ή μέσω αντλίας έγχυσης. Κατά τη χορήγησή του στον ασθενή, το αραιωμένο διάλυμα του Soliris δεν είναι αναγκαίο να προστατεύεται από το φως.

Ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται επί μία ώρα μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης. Σε περίπτωση εκδήλωσης ανεπιθύμητης ενέργειας κατά τη χορήγηση του Soliris, η έγχυση μπορεί να επιβραδυνθεί ή να διακοπεί κατά τη διακριτική ευχέρεια του γιατρού. Σε περίπτωση επιβράδυνσης της έγχυσης, η συνολική διάρκειά της δεν μπορεί να υπερβεί τις δύο ώρες για ενήλικες και τις τέσσερις ώρες για παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών.

### 4- Ειδικός χειρισμός και φύλαξη

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C). Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως. Τα φιαλίδια του Soliris στην αρχική τους συσκευασία μπορεί να μείνουν



εκτός ψυγείου **για μια μόνο περίοδο διάρκειας έως και 3 ημέρες**. Στο τέλος αυτής της περιόδου της φύλαξης το προϊόν μπορεί να επανατοποθετηθεί στο ψυγείο.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και την ετικέτα του φιαλιδίου μετά τη λέξη «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.