

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Soliris 300 mg koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Ekulizumab je humanizirano monoklonsko protutijelo (IgG_{2/4κ}) proizvedeno na staničnoj liniji NS0 tehnologijom rekombinantne DNA.

Jedna bočica od 30 ml sadrži 300 mg ekulizumaba (10 mg/ml).

Nakon razrjeđivanja, konačna koncentracija otopine koja će se dati infuzijom je 5 mg/ml.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: natrij (5 mmol po bočici)

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju.

Bistra, bezbojna otopina s pH 7,0.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Soliris je indiciran u odraslih i djece za liječenje:

- paroksizmalne noćne hemoglobinurije (PNH).
Dokazana klinička korist pokazala se u bolesnika s hemolizom i kliničkim simptomom (simptomima) koji ukazuje na visokoaktivnu bolest, bez obzira na prethodne transfuzije (vidjeti dio 5.1).
- atipičnog hemolitičko-uremijskog sindroma (aHUS) (vidjeti dio 5.1).

Soliris je indiciran za liječenje odraslih:

- s refraktornom generaliziranom miastenijom gravis (gMG) u bolesnika s pozitivnim nalazom protutijela protiv acetilkolinških receptora (vidjeti dio 5.1)
- s poremećajem iz spektra optičkog neuromijelitisa (engl. *neuromyelitis optica spectrum disorder*, NMOSD) u bolesnika s pozitivnim nalazom protutijela protiv akvaporina 4 (AQP4) u kojih se razvio recidiv (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Soliris mora primjenjivati zdravstveni radnik pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju bolesnika s hematološkim, bubrežnim, neuromuskularnim ili upalnim neurološkim poremećajima.

Primjena infuzije kod kuće može se razmotriti za bolesnike koji su dobro podnosili infuziju u bolnici. Odluku o tome hoće li bolesnik primiti infuzije kod kuće treba donijeti nakon procjene i preporuke nadležnog liječnika. Infuzije kod kuće mora primjenjivati za to osposobljeni zdravstveni radnik.

Doziranje

Odrasli bolesnici:

Kod paroksizmalne noćne hemoglobinurije (PNH):

Režim doziranja kod paroksizmalne noćne hemoglobinurije u odraslih bolesnika (u dobi ≥ 18 godina) sastoji se od početne faze u trajanju od 4 tjedna nakon koje slijedi faza održavanja:

- Početna faza: 600 mg lijeka Soliris primjenjuje se intravenskom infuzijom u trajanju od 25 - 45 minuta (35 minuta \pm 10 minuta) jedanput na tjedan tijekom prva 4 tjedna.
- Faza održavanja: peti tjedan primijeni se 900 mg lijeka Soliris intravenskom infuzijom u trajanju od 25 - 45 minuta (35 minuta \pm 10 minuta), nakon čega se 900 mg lijeka Soliris primjenjuje intravenskom infuzijom u trajanju od 25 - 45 minuta (35 minuta \pm 10 minuta) svakih 14 ± 2 dana (vidjeti dio 5.1).

Kod atipičnog hemolitičko-uremijskog sindroma (aHUS), refraktorne generalizirane miastenije gravis (gMG) i poremećaja iz spektra optičkog neuromijelitisa (NMOSD):

Režim doziranja kod atipičnog hemolitičko-uremijskog sindroma, refraktorne generalizirane miastenije gravis i poremećaja iz spektra optičkog neuromijelitisa u odraslih bolesnika (u dobi od 18 ili više godina) sastoji se od početne faze u trajanju od 4 tjedna nakon koje slijedi faza održavanja:

- Početna faza: 900 mg lijeka Soliris primjenjuje se intravenskom infuzijom u trajanju od 25 - 45 minuta (35 minuta \pm 10 minuta) jedanput na tjedan tijekom prva 4 tjedna.
- Faza održavanja: peti tjedan primijeni se 1200 mg lijeka Soliris intravenskom infuzijom u trajanju od 25 - 45 minuta (35 minuta \pm 10 minuta), nakon čega se primjenjuje 1200 mg lijeka Soliris intravenskom infuzijom u trajanju od 25 - 45 minuta (35 minuta \pm 10 minuta) svakih 14 ± 2 dana (vidjeti dio 5.1).

Pedijatrijski bolesnici s PNH-om i aHUS-om:

U pedijatrijskih bolesnika s paroksizmalnom noćnom hemoglobinurijom i atipičnim hemolitičko-uremijskim sindromom težine ≥ 40 kg, vrijede preporuke za doziranje kao u odraslih bolesnika.

U pedijatrijskih bolesnika s paroksizmalnom noćnom hemoglobinurijom i atipičnim hemolitičko-uremijskim sindromom težine manje od 40 kg, režim doziranja lijeka Soliris je sljedeći:

Tjelesna težina bolesnika	Početna faza	Faza održavanja
od 30 do <40 kg	600 mg tjedno x 2	900 mg u 3. tjednu; potom 900 mg svaka 2 tjedna
od 20 do <30 kg	600 mg tjedno x 2	600 mg u 3. tjednu; potom 600 mg svaka 2 tjedna
od 10 do <20 kg	600 mg tjedno x 1	300 mg u 2. tjednu; potom 300 mg svaka 2 tjedna
od 5 do <10 kg	300 mg tjedno x 1	300 mg u 2. tjednu; potom 300 mg svaka 3 tjedna

Soliris nije ispitivan u bolesnika s paroksizmalnom noćnom hemoglobinurijom tjelesne težine ispod 40 kg. Doziranje lijeka Soliris u bolesnika s paroksizmalnom noćnom hemoglobinurijom težine manje od 40 kg temelji se na režimu doziranja za bolesnike s atipičnim hemolitičko-uremijskim sindromom i težinom ispod 40 kg.

Soliris nije bio ispitivan u pedijatrijskih bolesnika s refraktornim gMG-om ili NMOSD-om.

Odraslim bolesnicima s aHUS-om, refraktornim gMG-om i NMOSD-om te pedijatrijskim bolesnicima s aHUS-om, dodatne doze lijeka Soliris potrebne su u situacijama kad se istovremeno primjenjuje PE/PI (plazmafereza ili zamjena plazme ili infuzija svježe zamrznute plazme):

Vrsta intervencije koja uključuje plazmu	Zadnja doza lijeka Soliris	Dopunska doza lijeka Soliris kod svake PE/PI intervencije	Vrijeme primjene dopunske doze lijeka Soliris
Plazmafereza ili zamjena plazme	300 mg	300 mg po svakoj plazmaferezi ili zamjeni plazme	Unutar 60 minuta nakon svake plazmafereze ili zamjene plazme
	≥600 mg	600 mg po svakoj plazmaferezi ili zamjeni plazme	
Infuzija svježe zamrznute plazme	≥300 mg	300 mg po infuziji svježe zamrznute plazme	60 minuta svaki put prije infuzije svježe zamrznute plazme

Praćenje liječenja

Bolesnike s atipičnim hemolitičko-uremijskim sindromom treba nadzirati zbog znakova i simptoma trombotične mikroangiopatije (TMA) (vidjeti dio 4.4, laboratorijsko praćenje aHUS-a).

Preporučuje se nastaviti doživotno liječenje bolesnika Solirisom, osim ako za prekid primjene Solirisa postoji klinička indikacija (vidjeti dio 4.4).

Starije osobe

Soliris se može primijeniti u bolesnika u dobi od 65 godina i starijih. Nema dokaza koji pokazuju da su potrebne ikakve posebne mjere opreza kad se liječe starije osobe, iako je iskustvo s lijekom Soliris u ove populacije bolesnika i dalje ograničeno.

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođivati dozu u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 5.1).

Oštećenje funkcije jetre

Sigurnost i djelotvornost lijeka Soliris nisu ispitane u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre.

Način primjene

Soliris se ne smije primjenjivati kao brza intravenska ili bolus injekcija. Soliris se smije primijeniti samo intravenskom infuzijom kako je opisano u daljnjem tekstu.

Za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

Razrijeđenu otopinu lijeka Soliris treba primijeniti intravenskom infuzijom u trajanju od 25 - 45 minuta (35 minuta ± 10 minuta) u odraslih i 1 – 4 sata u pedijatrijskih bolesnika mlađih od 18 godina, običnom infuzijom, pumpom za štrcaljku ili infuzijskom pumpom. Tijekom primjene bolesniku, razrijeđenu otopinu lijeka Soliris nije potrebno zaštititi od svjetlosti.

Bolesnike treba nadzirati jedan sat nakon infuzije. Ako za vrijeme primjene lijeka Soliris nastupe nuspojave, infuziju treba usporiti ili prekinuti ovisno o procjeni liječnika. Ako se infuzija uspori, ukupno trajanje infuzije ne smije biti dulje od dva sata u odraslih i četiri sata u pedijatrijskih bolesnika mlađih od 18 godina.

Podaci o sigurnosti primjene koji podupiru primjenu infuzije kod kuće su ograničeni. Preporučuju se dodatne mjere opreza kod primjene infuzije kod kuće, primjerice, dostupnost hitne medicinske skrbi za slučaj pojave reakcija na infuziju ili anafilaksiju. Reakcije na infuziju opisane su u dijelovima 4.4 i 4.8 sažetka opisa svojstava lijeka.

Refraktorni gMG

Dostupni podaci pokazuju da se klinički odgovor obično postiže za 12 tjedana liječenja Solirisom. U bolesnika koji ne pokazuje znakove terapijske koristi nakon 12 tjedana, potrebno je razmotriti prekid terapije.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na ekulizumab, proteine miša ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Terapija lijekom Soliris ne smije se započeti u bolesnika (vidjeti dio 4.4):

- s neizlječenom infekcijom bakterijom *Neisseria meningitidis*
- koji trenutno nisu cijepljeni protiv bakterije *Neisseria meningitidis*, osim ako primaju profilaktičku terapiju odgovarajućim antibioticima u razdoblju od 2 tjedna nakon cijepljenja.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Ne očekuje se da će Soliris utjecati na aplastičnu komponentu anemije u bolesnika s paroksizmalnom noćnom hemoglobinurijom.

Meningokokna infekcija

Zbog njegovog mehanizma djelovanja, primjena lijeka Soliris povećava osjetljivost bolesnika na meningokoknu infekciju (*Neisseria meningitidis*). Meningokoknu bolest može izazvati bilo koja serološka skupina. Da bi se smanjio rizik od infekcije, svi bolesnici moraju biti cijepljeni protiv meningokokne infekcije najmanje 2 tjedna prije nego što prime Soliris, osim ako odgoda terapije Solirisom predstavlja veći rizik od rizika za razvoj meningokokne infekcije. Bolesnici koji započnu liječenje Solirisom prije nego što je proteklo 2 tjedna od tetravalentnog meningokoknog cjepiva, moraju uz liječenje primati profilaktičku terapiju odgovarajućim antibioticima do 2 tjedna nakon cijepljenja. Za sprječavanje najčešćih patogenih seroloških skupina meningokoka preporučuju se cjepiva protiv seroloških skupina A, C, Y, W 135 i B, ako su dostupna. Bolesnike se mora cijepiti u skladu s važećim nacionalnim smjernicama za cijepljenje.

Cijepljenje može dodatno aktivirati komplement, a kao rezultat bolesnici s komplementom posredovanom bolešću uključujući PNH, aHUS, refraktorni gMG i NMOSD mogu imati pojačane znakove i simptome svoje osnovne bolesti, kao što su hemoliza (PNH), TMA (aHUS), egzacerbacija miastenije gravis (refraktornog gMG-a) ili recidiv (NMOSD). Stoga se nakon preporučenog cijepljenja bolesnike mora pomno pratiti zbog mogućih simptoma bolesti.

Cijepljenje možda neće biti dovoljno da bi se spriječila meningokokna infekcija. Potrebno je razmotriti službene smjernice za odgovarajuću primjenu antibakterijskih lijekova. U bolesnika liječenih lijekom Soliris zabilježeni su slučajevi ozbiljne meningokokne infekcije ili meningokokne infekcije sa smrtnim ishodom. Meningokokna infekcija u bolesnika liječenih lijekom Soliris često se prezentira sepsom (vidjeti dio 4.8). Sve bolesnike treba pratiti zbog ranih znakova meningokokne infekcije te ih odmah pregledati u slučaju sumnje na infekciju i, ako je potrebno, liječiti odgovarajućim antibioticima. Bolesnike treba upoznati s tipičnim simptomima i znacima meningokokne infekcije te ih treba savjetovati da u slučaju pojave takvih simptoma odmah potraže liječničku pomoć. Liječnici moraju razgovarati s bolesnicima o koristima i rizicima terapije Solirisom i dati im brošuru s informacijama za bolesnike te karticu za bolesnika sa sigurnosnim podacima (vidjeti uputu o lijeku za opis).

Druge sistemske infekcije

Zbog njegovog mehanizma djelovanja, terapiju lijekom Soliris treba primijeniti s oprezom u bolesnika s aktivnim sistemskim infekcijama. Bolesnici mogu biti osjetljiviji na infekcije, osobito na infekcije bakterijama roda *Neisseria* i enkapsuliranim bakterijama. Prijavljene su ozbiljne infekcije bakterijama roda *Neisseria* (ne samo bakterijom *Neisseria meningitidis*), uključujući i diseminirane gonokokne infekcije.

Bolesnike treba informirati i upozoriti na moguće pojave ozbiljnih infekcije te ih upoznati s njihovim simptomima i znacima. Liječnici moraju upoznati bolesnike s načinima prevencije gonoreje.

Reakcije na infuziju

Primjena lijeka Soliris može rezultirati reakcijama na infuziju ili imunogeničnošću koja može prouzročiti alergijsku reakciju ili reakciju preosjetljivosti (uključujući anafilaksiju). U kliničkim se ispitivanjima u 1 (0,9%) bolesnika s gMG-om razvila reakcija na infuziju koja je zahtijevala prekid primjene lijeka Soliris. Nijedan bolesnik s PNH-om, aHUS-om ili NMOSD-om nije imao reakciju na infuziju koja bi zahtijevala prekid primjene lijeka Soliris. Primjenu lijeka Soliris treba prekinuti u svih bolesnika koji dobiju tešku reakciju na infuziju te primijeniti odgovarajuću medikamentoznu terapiju.

Imunogenost

U svim kliničkim ispitivanjima rijetko je bio izmjeren odgovor protutijela u bolesnika liječenih lijekom Soliris. U ispitivanjima PNH-a kontroliranima placebom, nizak odgovor protutijela zabilježen je učestalošću (3,4%) sličnoj onoj za placebo (4,8%).

U bolesnika s aHUS-om liječenih Solirisom, protutijela na Soliris otkrivena su u 3/100 bolesnika (3%) *ECL bridging format* testom. Niske pozitivne vrijednosti za neutralizirajuća protutijela ustanovljene su u 1/100 (1%) bolesnika s aHUS-om.

U placebom kontroliranom ispitivanju refraktornog gMG-a, nijedan od bolesnika liječenih Solirisom (0/62) nije odgovorio stvaranjem protutijela protiv lijeka tijekom aktivnog liječenja od 26 tjedana, dok je u produžetku ispitivanja refraktornog gMG-a ukupno 2,6% bolesnika bilo pozitivno na protutijela protiv lijeka na bilo kojem pregledu poslije početnog pregleda u okviru ispitivanja. Čini se da su pozitivni rezultati na protutijela protiv lijeka bili prolazni, jer na kasnijim pregledima nisu opaženi pozitivni titri i u tih bolesnika nije bilo kliničkih nalaza koji bi upućivali na učinak pozitivnog titra protutijela na lijek.

U placebom kontroliranom ispitivanju NMOSD-a, 2 od 95 (2,1%) bolesnika liječenih Solirisom odgovorila su stvaranjem protutijela protiv lijeka nakon početka ispitivanja. Oba bolesnika bila su negativna na neutralizirajuća protutijela. U uzorcima pozitivnim na protutijela protiv lijeka titar je bio nizak i prolazan. Nije opažena korelacija razvoja protutijela i kliničkog odgovora ili štetnih događaja.

Imunizacija

Prije početka terapije lijekom Soliris preporučuje se započeti imunizaciju u bolesnika s paroksizmalnom noćnom hemoglobinurijom, atipičnim hemolitičko-uremijskim sindromom, refraktornom generaliziranom miastenijom gravis i NMOSD-om prema važećim smjernicama za imunizaciju. Osim toga, svi bolesnici moraju biti cijepljeni protiv meningokoknih infekcija najmanje 2 tjedna prije primanja lijeka Soliris, osim ako odgoda terapije Solirisom predstavlja veći rizik od rizika za razvoj meningokokne infekcije. Bolesnici koji započnu liječenje Solirisom prije nego što je proteklo 2 tjedna od cijepljenja tetravalentnim cjepivom protiv meningokoka moraju primati profilaktičku terapiju odgovarajućim antibioticima do 2 tjedna nakon cijepljenja. Za sprječavanje najčešćih patogenih seroloških skupina meningokoka preporučuju se cjepiva protiv seroloških skupina A, C, Y, W 135 i B, ako su dostupna (vidjeti Meningokokna infekcija).

Bolesnici u dobi do 18 godina moraju se cijepiti protiv *Haemophilus influenzae* i pneumokoknih infekcija. Potrebno se strogo pridržavati nacionalnih smjernica za cijepljenje pojedine dobne skupine.

Cijepljenje može dodatno aktivirati komplement, a kao rezultat bolesnici s komplementom posredovanom bolešću uključujući PNH, aHUS, refraktorni gMG i NMOSD mogu imati pojačane znakove i simptome svoje osnovne bolesti, kao što su hemoliza (PNH), TMA (aHUS), egzacerbacija miastenije gravis (refraktornog gMG-a) ili recidiv (NMOSD). Stoga se nakon preporučenog cijepljenja bolesnike mora pomno pratiti zbog mogućih simptoma bolesti.

Antikoagulantna terapija

Liječenje lijekom Soliris ne bi trebalo promijeniti antikoagulantno liječenje.

Terapija imunosupresivima i antikolinesteraznim lijekovima

Refraktorni gMG

Kada se terapije imunosupresivima i antikolinesteraznim lijekovima smanje ili prekinu, bolesnike treba pomno pratiti zbog moguće pojave znakova egzacerbacije bolesti.

Poremećaj iz spektra optičkog neuromijelitisa

Kada se terapija imunosupresivima smanji ili prekine, bolesnike je potrebno pomno pratiti zbog moguće pojave znakova i simptoma potencijalnog recidiva NMOSD-a.

Laboratorijsko praćenje paroksizmalne noćne hemoglobinurije

Bolesnike s PNH treba pratiti zbog znakova i simptoma intravaskularne hemolize, uključujući razinu laktat dehidrogenaze (LDH) u serumu. Bolesnike s PNH koji primaju terapiju lijekom Soliris treba pratiti na sličan način zbog intravaskularne hemolize mjerenjem razina LDH, a možda će biti potrebna prilagodba doze unutar preporučenog rasporeda doziranja od 14 ± 2 dana tijekom faze održavanja (najviše svakih 12 dana).

Laboratorijsko praćenje atipičnog hemolitičko-uremijskog sindroma

Bolesnike s aHUS-om koji primaju terapiju lijekom Soliris treba pratiti zbog trombotične mikroangiopatije mjerenjem broja trombocita, serumskog LDH i serumskog kreatinina, a možda će biti potrebno prilagoditi dozu unutar preporučenog rasporeda doziranja od 14 ± 2 dana tijekom faze održavanja (najviše svakih 12 dana).

Prekid liječenja kod paroksizmalne noćne hemoglobinurije

Bolesnike s PNH-om koji prekinu liječenje lijekom Soliris treba pomno nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma ozbiljne intravaskularne hemolize. Na ozbiljnu hemolizu upućuju razine LDH u serumu veće od onih prije liječenja, uz bilo što od sljedećeg: apsolutno smanjenje broja PNH klonalnih stanica za više od 25% (kad nema razrjeđenja zbog transfuzije) u roku od jednog tjedna ili kraćem; razina hemoglobina od <5 g/dl ili smanjenje za >4 g/dl u roku od jednog tjedna ili kraćem; angina; promjene mentalnog statusa; povećanje razine kreatinina u serumu za 50%; ili tromboza. Svakog bolesnika koji prekine liječenje lijekom Soliris treba pratiti tijekom najmanje 8 tjedana kako bi se ustanovila ozbiljna hemoliza i druge reakcije.

Ako ozbiljna hemoliza nastane nakon prekida primjene lijeka Soliris, razmotrite sljedeće postupke/liječenja: transfuzija krvi (koncentrat eritrocita) ili zamjena krvi transfuzijom ako PNH eritrociti čine $>50\%$ ukupnih eritrocita na protočnoj citometriji; antikoagulansi; kortikosteroidi; ili ponovno uvođenje lijeka Soliris. U kliničkim ispitivanjima PNH, 16 je bolesnika prekinulo liječenje lijekom Soliris. Nije zabilježena pojava ozbiljne hemolize.

Prekid liječenja kod atipičnog hemolitičko-uremijskog sindroma

U nekih bolesnika komplikacije zbog trombotične mikroangiopatije (TMA) opažene su već nakon 4 tjedna pa sve do 127. tjedna nakon prestanka liječenja Solirisom. O prekidu liječenja treba razmisliti samo ako je to medicinski opravdano.

U kliničkim ispitivanjima aHUS-a, liječenje Solirisom prekinuto je u 61 bolesnika (21 pedijatrijski bolesnik), s medijanom praćenja od 24 tjedna. Nakon prekida liječenja, 15 teških komplikacija zbog trombotične mikroangiopatije (TMA) opaženo je u 12 bolesnika, a 2 teške komplikacije zbog TMA nastale su u još 2 bolesnika koji su Soliris primali u režimu sniženih doza izvan odobrenog režima doziranja (vidjeti dio 4.2). Teške komplikacije zbog TMA nastale su u bolesnika bez obzira na to jesu li imali utvrđenu genetsku mutaciju, visokorizični polimorfizam ili autoprotutijelo. U tih bolesnika nastale su i dodatne ozbiljne medicinske komplikacije, uključujući teško pogoršanje funkcije bubrega, hospitalizaciju zbog bolesti i progresiju do završnog stadija bolesti bubrega koji zahtijeva dijalizu. Progresija do završnog stadija bolesti bubrega dogodila se u jednog bolesnika unatoč tome što je liječenje Solirisom, nakon prekida, ponovno započeto.

Bolesnike s aHUS-om koji prekinu liječenje lijekom Soliris treba pomno pratiti zbog moguće pojave znakova i simptoma teških komplikacija zbog trombotične mikroangiopatije. Nakon prekida primjene Solirisa, praćenje može biti nedovoljno da bi se predvidjele ili spriječile teške komplikacije zbog trombotične mikroangiopatije.

Teške komplikacije zbog trombotične mikroangiopatije nakon prekida mogu se prepoznati na temelju (i) bilo koja dva od sljedećih nalaza ili ponovnim mjerenjem bilo čega od sljedećeg: smanjenje broja trombocita za 25% ili više u odnosu na početne vrijednosti ili na vršne vrijednosti trombocita tijekom liječenja lijekom Soliris; povećanje kreatinina u serumu za 25% ili više u odnosu na početnu vrijednost ili na najnižu vrijednost tijekom liječenja lijekom Soliris; ili povećanje serumskog LDH za 25% ili više u usporedbi s početnim vrijednostima ili s najnižom vrijednošću tijekom liječenja lijekom Soliris; ili (ii) nešto od sljedećeg: promjena mentalnog statusa ili napadaji; angina ili dispneja; ili tromboza.

Ako nakon prekida liječenja lijekom Soliris nastanu teške komplikacije zbog trombotične mikroangiopatije, razmotrite ponovno uvođenje lijeka Soliris u terapiju, potporno liječenje pomoću PE/PI ili odgovarajuće suportivno liječenje uključujući dijalizu kao potporu bubrežne funkcije, respiratornu potporu mehaničkom ventilacijom ili antikoagulanse.

Prekid liječenja refraktornog gMG-a

Primjena Solirisa za liječenje refraktornog gMG-a ispitivana je samo u okolnostima kronične primjene. Bolesnike u kojih se liječenje Solirisom prekine potrebno je pažljivo pratiti zbog moguće pojave znakova i simptoma egzacerbacije bolesti.

Prekid liječenja NMOSD-a

Primjena Solirisa za liječenje NMOSD-a ispitivana je samo u okolnostima kronične primjene i učinak prekida primjene Solirisa nije opisan. Bolesnike u kojih se liječenje Solirisom prekine potrebno je pažljivo pratiti zbog moguće pojave znakova i simptoma potencijalnog recidiva NMOSD-a.

Edukacijski materijal

Svi liječnici koji propisuju Soliris moraju poznavati upute o propisivanju ovog lijeka. Liječnici trebaju informirati bolesnike o koristima i rizicima terapije lijekom Soliris i dati im brošuru s informacijama za bolesnike i karticu za bolesnika sa sigurnosnim podacima.

Bolesnicima treba savjetovati da odmah potraže medicinsku pomoć ako razviju vrućicu, glavobolju praćenu vrućicom i/ili ukočenim vratom ili osjetljivošću na svjetlo, jer ti znakovi mogu ukazivati na meningokoknu infekciju.

Sadržaj natrija

Nakon što se razrijedi s otopinom natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%) za injekciju, ovaj lijek sadrži 0,88 g natrija u 240 ml pri maksimalnoj dozi, što odgovara 44,0% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

Nakon što se razrijedi s otopinom natrijevog klorida 4,5 mg/ml (0,45%) za injekciju, ovaj lijek sadrži 0,67 g natrija u 240 ml pri maksimalnoj dozi, što odgovara 33,5% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija. Na temelju mogućeg inhibitornog učinka ekulizumaba na citotoksičnost rituksimaba ovisnu o komplementu, ekulizumab može smanjiti očekivane farmakodinamičke učinke rituksimaba.

Kronično liječenje ljudskim imunoglobulinima za intravensku primjenu može ometati neonatalnim Fc receptorom (FcRn) posredovan endosomski mehanizam recikliranja monoklonskih protutijela poput ekulizumaba te tako smanjiti koncentracije ekulizumaba u serumu.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Kako bi se u žena reproduktivne dobi spriječila trudnoća još najmanje 5 mjeseci nakon zadnje doze liječenja ekulizumabom treba razmotriti upotrebu odgovarajuće kontracepcije.

Trudnoća

Nema dobro kontroliranih ispitivanja provedenih u trudnica liječenih ekulizumabom. Ograničeni podaci u trudnica (manje od 300 trudnoća) ukazuju da ekulizumab ne uzrokuje povećan rizik od malformacija ili fetoneonatalnih toksičnih učinaka. Međutim, zbog nepostojanja dobro kontroliranih ispitivanja, to još nije sa sigurnošću potvrđeno. Stoga se u trudnica preporučuje pojedinačna analiza koristi i rizika prije nego što se započne liječenje te tijekom liječenja ekulizumabom. Ako se ustanovi da je takvo liječenje potrebno tijekom trudnoće, preporučuje se pažljivo praćenje majke i fetusa prema nacionalnim smjernicama.

Nisu provedena ispitivanja utjecaja ekulizumaba na reprodukciju u životinja (vidjeti dio 5.3).

Zna se da ljudski IgG prolaze placentalnu barijeru, pa tako ekulizumab može potencijalno uzrokovati inhibiciju terminalnih komponenti komplementa u krvotoku fetusa. Stoga se Soliris smije davati trudnicama samo ako je to neophodno.

Dojenje

Ograničeni podaci ne ukazuju da se ekulizumab izlučuje u majčino mlijeko te se ne očekuju učinci na dojenju novorođenčad/dojenčad. Međutim, zbog ograničenosti dostupnih podataka, potrebno je razmotriti i koristi dojenja na razvoj i zdravlje uz kliničku potrebu za liječenjem majke ekulizumabom te sve nuspojave koje se mogu pojaviti u dojenčadi zbog primjene ekulizumaba ili osnovne bolesti majke.

Plodnost

Nisu provedena posebna ispitivanja utjecaja ekulizumaba na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Soliris ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Podaci koji govore u prilog sigurnosti primjene dobiveni su iz 31 završenog kliničkog ispitivanja koja su uključila 1503 bolesnika izložena ekulizumabu u populacijama bolesnika s komplementom posredovanom bolešću, uključujući PNH, aHUS, refraktorni gMG i NMOSD. Najčešća nuspojava bila je glavobolja (koja se uglavnom javljala u početnoj fazi doziranja), a najozbiljnija nuspojava bila je meningokokna sepsa.

Tablični sažetak nuspojava

Tablica 1 prikazuje spontano prijavljene nuspojave i nuspojave iz završenih kliničkih ispitivanja primjene ekulizumaba, uključujući ispitivanja PNH-a, aHUS-a, refraktornog gMG-a i NMOSD-a. Nuspojave zabilježene uz ekulizumab kao vrlo česte ($\geq 1/10$), česte ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje česte ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$) ili rijetke ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$) navedene su prema klasifikaciji organskih sustava i preporučenim pojmovima. Unutar svake skupine po učestalosti, nuspojave su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 1: Nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima ekulizumaba, uključujući bolesnike s PNH-om, aHUS-om, refraktornim gMG-om i NMOSD-om te u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo često (≥1/10)	Često (≥1/100 i <1/10)	Manje često (≥1/1000 i <1/100)	Rijetko (≥1/10 000 i <1/1000)
Infekcije i infestacije		pneumonija, infekcije gornjih dišnih puteva, bronhitis, nazofaringitis, infekcije mokraćnih puteva, oralni herpes	meningokokna infekcija ^b , sepsa, septički šok, peritonitis, infekcija donjih dišnih puteva, gljivične infekcije, virusna infekcija, apsces ^a , celulitis, gripa, gastrointestinalna infekcija, cistitis, infekcija, sinusitis	infekcija plijesnima iz roda <i>Aspergillus</i> ^c , bakterijski artritis ^c , gonokokna infekcija urogenitalnog sustava, infekcija bakterijom <i>Haemophilus influenzae</i> , impetigo, gingivitis
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)				maligni melanom, mijelodisplastički sindrom
Poremećaji krvi i limfnog sustava		leukopenija, anemija	trombocitopenija, limfopenija	hemoliza*, poremećaji čimbenika zgrušavanja, aglutinacija crvenih krvnih stanica, koagulopatija
Poremećaji imunološkog sustava			anafilaktička reakcija, preosjetljivost	
Endokrini poremećaji				Basedowljeva bolest
Poremećaji metabolizma i prehrane			smanjen apetit	
Psihijatrijski poremećaji		nesanica	depresija, anksioznost, promjene raspoloženja	abnormalni snovi, poremećaj spavanja
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	omaglica, disgeuzija	parestezija, tremor	sinkopa
Poremećaji oka			zamaqljen vid	nadraženost očne spojnice
Poremećaji uha i labirinta			tinitus, vrtoglavica	
Srčani poremećaji			palpitacije	
Krvožilni poremećaji		hipertenzija	ubrzana hipertenzija, hipertenzija, naleti	hematomi

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo često (≥1/10)	Često (≥1/100 i <1/10)	Manje često (≥1/1000 i <1/100)	Rijetko (≥1/10 000 i <1/1000)
			vrućine, venski poremećaj	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		kašalj, orofaringealna bol	dispneja, epistaksa, nadraženost grla, kongestija nosa, rinoreja	
Poremećaji probavnog sustava		proljevanje, povraćanje, mučnina, bol u truhu	zatvor, dispepsija, distenzija abdomena	gastroezofagealna refluksna bolest, bol u desnimama
Poremećaji jetre i žuči				žutica
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		osip, pruritus, alopecija	urtikarija, eritem, petehije, hiperhidroza, suha koža	dermatitis, depigmentacija kože
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		artralgija, mialgija	mišićni grčevi, bol u kostima, križbolja, bol u vratu, oticanje zglobova, bol u ekstremitetima	trizamus
Poremećaji bubrega i mokraćnih puteva			oštećenje bubrega, dizurija, hematurija	
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki			spontana erekcija	menstrualni poremećaj
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		pireksija, umor, bolest nalik gripi	edem, nelagoda u prsištu, astenija, bol u prsištu, bol na mjestu primjene infuzije, zimica	ekstravazacija, parestezije na mjestu primjene infuzije, osjećaj vrućine
Pretrage			povišena alanin aminotransferaza, povišena aspartat aminotransferaza, povišena gama-glutamil transferaza, snižen hematokrit, snižen hemoglobin	pozitivan Coombsov test ^c
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije			reakcija povezana s infuzijom	

Uključena ispitivanja: astma (C07-002), aHUS (C08-002, C08-003, C10-003, C10-004), dermatomiozitis (C99-006), gMG (C08-001, ECU-MG-301, ECU-MG-302), poremećaj iz spektra optičkog neuromijelitisa (ECU-NMO-301), IMG (C99-004, E99-004), PNH (C02-001, C04-001, C04-002, C06-002, C07-001, E02-001,

E05-001, E07-001, M07-005, X03-001, X03-001A), psorijaza (C99-007), RA (C01-004, C97-001, C99-001, E01-004, E99-001), STEC-HUS (C11-001), SLE (C97-002). MedDRA verzija 21.0.

*Vidjeti odlomak Opis odabranih nuspojava.

^a Apsces uključuje sljedeću skupinu preporučenih pojmova: apsces udova, apsces debelog crijeva, apsces bubrega, potkožni apsces, apsces zuba, hepatosplenični apsces, perirektalni apsces, rektalni apsces.

^b Meningokokna infekcija uključuje sljedeću skupinu preporučenih pojmova: meningokokna infekcija, meningokokna sepsa, meningokokni meningitis, infekcija bakterijom *Neisseria*.

^cNuspojave zabilježene u prijavama nakon stavljanja lijeka u promet.

Opis odabranih nuspojava

U svim kliničkim ispitivanjima najozbiljnija nuspojava bila je meningokokna sepsa, kojom se često prezentiraju meningokokne infekcije u bolesnika liječenih lijekom Soliris (vidjeti dio 4.4).

Prijavljeni su i drugi slučajevi infekcija bakterijama roda *Neisseria* uključujući sepsu uzrokovanu bakterijama *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria sicca/subflava* te nespecificiranim bakterijama *Neisseria* spp.

Protutijela na Soliris otkrivena su u 2% bolesnika s PNH-om primjenom ELISA testa, u 3% bolesnika s aHUS-om i 2% bolesnika s NMOSD-om primjenom *ECL bridging format* testa. Protutijela na lijek nisu opažena u placebom kontroliranim ispitivanjima refraktornog gMG-a. Kao i kod drugih proteina, postoji mogućnost imunogenosti.

Slučajevi hemolize zabilježeni su u situacijama kad se propustilo ili zakasnilo s primjenom doze lijeka Soliris u kliničkim ispitivanjima PNH-a (vidjeti također dio 4.4).

Slučajevi komplikacije zbog trombotične mikroangiopatije zabilježeni su u situacijama kad se propustilo ili zakasnilo s primjenom doze lijeka Soliris u kliničkim ispitivanjima aHUS-a (vidjeti također dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

U djece i adolescenata s PNH-om (u dobi od 11 godina do manje od 18 godina) uključenih u pedijatrijsko PNH ispitivanje M07-005, sigurnosni profil činio se sličnim onom u odraslih bolesnika s PNH-om. Najčešća nuspojava zabilježena u pedijatrijskih bolesnika bila je glavobolja.

U pedijatrijskih bolesnika s aHUS-om (u dobi od 2 mjeseca do manje od 18 godina) uključenih u ispitivanja aHUS-a C08-002, C08-003, C09-001r i C10-003, sigurnosni profil činio se sličan onome u odraslih bolesnika s aHUS-om. Sigurnosni profili različitih dobnih podskupina pedijatrijskih bolesnika izgledaju slično.

Soliris nije ispitivan u pedijatrijskih bolesnika s refraktornim gMG-om ili NMOSD-om.

Starija populacija

Sveukupno gledano, između starijih (≥ 65 godina) i mlađih bolesnika (< 65 godina) s refraktornim gMG-om nisu zabilježene razlike u pogledu sigurnosti (vidjeti dio 5.1).

Bolesnici s drugim bolestima

Podaci o sigurnosti primjene iz drugih kliničkih ispitivanja

Podaci koji govore u prilog sigurnosti primjene dobiveni su iz 12 završenih kliničkih ispitivanja u kojima su sudjelovala 934 bolesnika izložena ekulizumabu iz drugih populacija bolesnika koji nisu imali PNH, aHUS, refraktorni gMG ili NMOSD. Jedan necijepljeni bolesnik s dijagnozom idiopatskog membranoznog glomerulonefritisa dobio je meningokokni meningitis. Nuspojave zabilježene u bolesnika s bolestima koje nisu PNH, aHUS, refraktorni gMG ili NMOSD bile su slične onima zabilježenim u bolesnika s PNH-om, aHUS-om, refraktornim gMG-om ili NMOSD-om (vidjeti tablicu 1 iznad). U tim kliničkim ispitivanjima nisu se pojavile nikakve specifične nuspojave.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da

prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Nije zabilježen niti jedan slučaj predoziranja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: selektivni imunosupresivi, ATK oznaka: L04AA25

Soliris je rekombinantno humanizirano monoklonsko IgG_{2/4k} protutijelo koje se veže za C5 proteinsku komponentu ljudskog komplementa i inhibira aktivaciju terminalne komponente komplementa. Protutijelo Soliris sadrži konstantne regije koje su ljudske, dok su regije koje određuju komplementarnost mišje i nasadene na ljudske varijabilne regije lakih i teških lanaca. Soliris je građen od dva teška lanca s 448 aminokiselina i dva laka lanca od 214 aminokiselina te ima molekularnu masu od približno 148 kDa.

Soliris se proizvodi pomoću sustava ekspresije mišjeg mijeloma (stanična linija NS0) i pročišćava pomoću afinitetne kromatografije i kromatografije ionskom izmjenom. Proces proizvodnje djelatne tvari u lijeku također uključuje specifične korake inaktivacije i uklanjanja virusa.

Mehanizam djelovanja

Ekulizumab, djelatna tvar u lijeku Soliris, inhibitor je terminalne komponente komplementa koji se visokim afinitetom specifično veže za proteinsku C5 komponentu komplementa i tako inhibira njezino cijepanje na C5a i C5b te sprječava stvaranje kompleksa terminalnih komponenti komplementa C5b-9. Ekulizumab ne inhibira rane komponente aktivacije komplementa koje su neophodne za opsonizaciju mikroorganizama i odstranjivanje imunokompleksa.

U bolesnika s PNH-om, liječenje lijekom Soliris blokira nekontroliranu aktivaciju terminalnih komponenti komplementa i posljedičnu intravaskularnu hemolizu posredovanu komplementom. U većine bolesnika s PNH-om koncentracije ekulizumaba u serumu od približno 35 mikrograma/ml dovoljne su za potpunu inhibiciju intravaskularne hemolize posredovane terminalnim komponentama komplementa. Kod PNH-a, kronična primjena lijeka Soliris rezultirala je brzim i trajnim smanjenjem hemolitičke aktivnosti posredovane komplementom.

U bolesnika s aHUS-om, liječenje lijekom Soliris blokira nekontroliranu aktivaciju terminalnih komponenti komplementa i posljedičnu trombotičnu mikroangiopatiju posredovanu komplementom. U svih bolesnika liječenih lijekom Soliris, kad se lijek primjenjivao u skladu s preporukama, došlo je do brzog i trajnog smanjenja aktivnosti terminalnih komponenti komplementa. U svih bolesnika s aHUS-om koncentracije ekulizumaba u serumu od približno 50 – 100 mikrograma/ml u biti su dovoljne za potpunu inhibiciju aktivnosti terminalnih komponenti komplementa. Kod aHUS-a, kronična primjena lijeka Soliris rezultirala je brzim i trajnim smanjenjem trombotične mikroangiopatije posredovane komplementom.

U bolesnika s refraktornim gMG-om, nekontrolirana aktivacija terminalnih komponenti komplementa uzrokuje lizu ovisnu o kompleksu koji napada membranu (engl. *membrane attack complex*, MAC) i upalu neuromuskularnog spoja (engl. *Neuromuscular Junction*, NMJ) ovisnu o C5a, što dovodi do neuspjelog neuromuskularnog prijenosa. Kronična primjena Solirisa dovodi do trenutne, potpune i dugotrajne inhibicije aktivnosti terminalnih komponenti komplementa (koncentracije ekulizumaba u serumu ≥ 116 mikrograma/ml).

U bolesnika s NMOSD-om, nekontrolirana aktivacija terminalnih komponenti komplekta prouzročena autoprotutijelima protiv AQP4 dovodi do nastanka upale ovisne o kompleksu MAC i C5a, što ima za posljedicu nekrozu astrocita i povećanu propusnost krvno-moždane barijere, a također i smrt okolnih oligodendrocita i neurona. Kronična primjena Soliris-a dovodi do trenutne, potpune i dugotrajne inhibicije aktivnosti terminalnih komponenti komplekta (koncentracije ekulizumaba u serumu ≥ 116 mikrograma/ml).

Klinička djelotvornost i sigurnost

Paroksizmalna noćna hemoglobinurija

Sigurnost i djelotvornost primjene lijeka Soliris u bolesnika s PNH-om procijenjene su u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju u trajanju od 26 tjedana (C04-001). Bolesnici s PNH-om uključeni u istraživanje liječeni su u jednom kraku istraživanja lijekom Soliris u trajanju od 52 tjedna (C04-002) te u dugotrajnom produžetku ispitivanja (E05-001). Bolesnici su primili meningokokno cjepivo prije primanja lijeka Soliris. U svim se ispitivanjima davala doza ekulizumaba od 600 mg svakih 7 ± 2 dana tijekom 4 tjedna, zatim 900 mg 7 ± 2 dana te zatim 900 mg svakih 14 ± 2 dana tijekom cijelog trajanja ispitivanja. Soliris se primjenjivao kao intravenska infuzija u trajanju od 25 – 45 minuta (35 minuta \pm 10 minuta). Bio je pokrenut i opservacijski neintervencijski Registar bolesnika s PNH-om (M07-001) kako bi se opisao prirodni tijek PNH-a kod neliječenih bolesnika i klinički ishodi tijekom liječenja lijekom Soliris.

U ispitivanju C04-001 (TRIUMPH), bolesnici s PNH i najmanje 4 transfuzije u prethodnih 12 mjeseci, s najmanje 10% PNH stanica utvrđenim pomoću protočne citometrije i brojem trombocita od najmanje 100 000/mikrolitar bili su randomizirani u skupinu koja je primala Soliris (N = 43) ili u skupinu koja je primala placebo (N = 44). Prije randomizacije svi su bolesnici prošli početno razdoblje promatranja kako bi se potvrdila potreba za transfuzijom crvenih krvnih stanica i utvrdila koncentracija hemoglobina (takozvana „početna vrijednost“) kojom bi se definirala stabilizacija hemoglobina i ishod transfuzije u pojedinog bolesnika. Početna vrijednost hemoglobina bila je manja od ili jednaka 9 g/dl u bolesnika sa simptomima, a manja od ili jednaka 7 g/dl u bolesnika bez simptoma. Primarne mjere ishoda kojima se određivala djelotvornost bile su stabilizacija hemoglobina (bolesnici u kojih se koncentracija hemoglobina održala iznad početne vrijednosti hemoglobina i koji nisu trebali transfuziju crvenih krvnih stanica tijekom cijelog razdoblja od 26 tjedana) i potreba za transfuzijom krvi. Umor i kvaliteta života vezana uz zdravlje bile su važne sekundarne mjere ishoda. Hemoliza se uglavnom pratila pomoću mjerenja razine LDH u serumu, a udio PNH crvenih krvnih stanica pratio se protočnom citometrijom. Bolesnici koji su primali antikoagulanse i sistemske kortikosteroide na početku ispitivanja nastavili su s uzimanjem tih lijekova. Glavne značajke ispitanika na početku ispitivanja bile su uravnoteženo raspodijeljene između skupina (vidjeti tablicu 2).

U nekontroliranom ispitivanju C04-002 (SHEPHERD), bolesnici s PNH-om, s najmanje jednom transfuzijom u prethodna 24 mjeseca i najmanje 30 000 trombocita/mikrolitru primali su Soliris tijekom razdoblja od 52 tjedna. Istovremeno primjenjivani lijekovi uključivali su antitrombotične lijekove u 63% bolesnika i sistemske kortikosteroide u 40% bolesnika. Značajke na početku ispitivanja prikazane su u tablici 2.

Tablica 2: Demografski podaci i značajke bolesnika u ispitivanjima C04-001 i C04-002

Parametar	C04-001		C04-002
	Placebo N = 44	Soliris N = 43	Soliris N = 97
Prosječna dob (SD)	38,4 (13,4)	42,1 (15,5)	41,1 (14,4)
Spol - žene (%)	29 (65,9)	23 (53,5)	49 (50,5)
Aplastična anemija ili MDS u anamnezi (%)	12 (27,3)	8 (18,7)	29 (29,9)
Istovremeno uzimanje antikoagulansa (%)	20 (45,5)	24 (55,8)	59 (61)
Istovremeno uzimanje steroida/imunosupresivne terapije (%)	16 (36,4)	14 (32,6)	46 (47,4)
Prekid liječenja	10	2	1
Transfuzija eritrocita u prethodnih 12 mjeseci (medijan (Q1,Q3))	17,0 (13,5; 25,0)	18,0 (12,0; 24,0)	8,0 (4,0; 24,0)
Prosječna koncentracija Hgb (g/dl) na potrebnoj vrijednosti (SD)	7,7 (0,75)	7,8 (0,79)	nije dostupno
LDH koncentracija prije liječenja (medijan, U/l)	2234,5	2032,0	2051,0
Slobodni hemoglobin na početku ispitivanja (medijan, mg/dl)	46,2	40,5	34,9

U ispitivanju TRIUMPH, bolesnici liječeni lijekom Soliris imali su značajno smanjenu ($p < 0,001$) hemolizu, što je rezultiralo poboljšanjem anemije sudeći po povećanoj stabilnosti hemoglobina i smanjenoj potrebi za transfuzijom crvenih krvnih stanica u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo (vidjeti tablicu 3). Ovi su se učinci vidjeli u bolesnika u svakom od tri razreda transfuzije crvenih krvnih stanica prije ispitivanja (4 – 14 jedinica; 15 – 25 jedinica; >25 jedinica). Nakon 3 tjedna liječenja lijekom Soliris, bolesnici su rekli da su manje umorni i da im se poboljšala kvaliteta života vezana uz zdravlje. Zbog veličine uzorka i trajanja ispitivanja, učinci lijeka Soliris na trombotične incidente nisu se mogli utvrditi. U ispitivanju SHEPHERD, 96 od 97 uključenih bolesnika završilo je ispitivanje (jedan je bolesnik umro nakon trombotičnog incidenta). Smanjenje intravaskularne hemolize mjereno razinom LDH u serumu održalo se tijekom cijelog razdoblja liječenja i rezultiralo smanjenom potrebom za transfuzijom crvenih krvnih stanica i manjim umorom. Vidjeti tablicu 3.

Tablica 3: Ishodi u pogledu djelotvornosti u ispitivanjima C04-001 i C04-002

	C04-001			C04-002*	
	Placebo N = 44	Soliris N = 43	P-vrijednost	Soliris N = 97	P-vrijednost
Postotak bolesnika sa stabiliziranim razinama hemoglobina na kraju ispitivanja	0	49	<0,001	nije dostupno	
Transfuzija eritrocita tijekom liječenja (medijan)	10	0	<0,001	0	<0,001
Izbjegnuta transfuzija tijekom liječenja (%)	0	51	<0,001	51	<0,001
LDH razine na kraju ispitivanja (medijan, U/l)	2167	239	<0,001	269	<0,001
LDH AUC na kraju ispitivanja (medijan, U/l x dan)	411 822	58 587	<0,001	-632 264	<0,001
Slobodni hemoglobin na kraju ispitivanja (medijan, mg/dl)	62	5	<0,001	5	<0,001
FACIT-umor (veličina učinka)		1,12	<0,001	1,14	<0,001

* Rezultati iz ispitivanja C04-002 odnose se na usporedbu vrijednosti prije i poslije liječenja.

Od 195 bolesnika iz ispitivanja C04-001, C04-002 i drugih početnih ispitivanja, bolesnici s PNH-om liječeni lijekom Soliris bili su uključeni u dugotrajni produžetak ispitivanja (E05-001). U svih se bolesnika održala smanjena intravaskularna hemoliza tijekom čitavog vremena izloženosti lijeku Soliris u rasponu od 10 do 54 mjeseca. Bilo je manje trombotičnih incidenata uz liječenje lijekom Soliris nego tijekom istog vremenskog razdoblja prije liječenja. Međutim, ovaj su nalaz pokazala nekontrolirana klinička ispitivanja.

Registar PNH-a (M07-001) uporabio se za procjenu djelotvornosti lijeka Soliris u bolesnika s PNH-om koji nikad nisu primili transfuziju eritrocita. Ovi su bolesnici imali visokoaktivnu bolest, tako definiranu prema pojačanoj hemolizi ($LDH \geq 1,5x$ GGN), i pridruženim kliničkim simptomima: umor, hemoglobinurija, abdominalni bol, nedostatak zraka (dispneja), anemija (hemoglobin <100 g/l), veliki štetni krvožilni događaj (uključujući trombozu), disfagija ili erektilna disfunkcija.

U Registru PNH-a, kod bolesnika liječenih lijekom Soliris bilo je opaženo smanjenje hemolize i pridruženih simptoma. Nakon 6 mjeseci, bolesnici liječeni lijekom Soliris koji nikad nisu primili transfuziju eritrocita imali su značajno ($p < 0,001$) snižene razine LDH (medijan LDH od 305 U/l; tablica 4). Nadalje, 74% bolesnika liječenih lijekom Soliris bez transfuzija u anamnezi, imalo je klinički značajna poboljšanja rezultata na ljestvici FACIT-umor (od engl. *FACIT-Fatigue, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*) (tj. povećanje za 4 boda ili više), a 84% na ljestvici EORTC-umor (od engl. *EORTC-Fatigue, European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Fatigue*) (tj. sniženje za 10 bodova ili više).

Tablica 4: Ishodi djelotvornosti (razina LDH i FACIT-umor) kod bolesnika s PNH-om koji nikad nisu primili transfuziju u ispitivanju M07-001

Parametar	M07-001
	Soliris Bez transfuzije
Razina LDH na početku (medijan, U/l)	N = 43 1447
Razina LDH nakon 6 mjeseci (medijan, U/l)	N = 36 305
Rezultat FACIT-umor na početku (medijan)	N = 25 32
Rezultat FACIT-umor na zadnjem dostupnom pregledu (medijan)	N = 31 44

FACIT-umor mjeri se na ljestvici od 0 do 52, s time da više vrijednosti označavaju manji umor

Atipični hemolitičko-uremijski sindrom

Za ocjenu djelotvornosti lijeka Soliris u liječenju aHUS-a, koristili su se podaci o 100 bolesnika iz četiri prospektivna kontrolirana ispitivanja; tri provedena u odraslih i adolescentnih bolesnika (C08-002A/B, C08-003A/B, C10-004), a jedno u pedijatrijskih i adolescentnih bolesnika (C10-003) te podaci o 30 bolesnika iz jednog retrospektivnog ispitivanja (C09-001r).

Ispitivanje C08-002A/B bilo je prospektivno, kontrolirano ispitivanje otvorenog tipa koje je uključilo bolesnike u ranoj fazi aHUS-a s dokazanim kliničkim manifestacijama trombotične mikroangiopatije, brojem trombocita $\leq 150 \times 10^9/l$ usprkos PE/PI i vrijednostima LDH i kreatinina u serumu iznad gornje granice normale.

Ispitivanje C08-003A/B bilo je prospektivno, kontrolirano ispitivanje otvorenog tipa koje je uključilo bolesnike s dugotrajnijim aHUS-om bez kliničkih manifestacija trombotične mikroangiopatije, koji su kronično primali PE/PI terapiju (≥ 1 PE/PI terapije svaka dva tjedna i ne više od 3 PE/PI terapije na tjedan tijekom najmanje 8 tjedana prije prve doze). Bolesnici u oba prospektivna ispitivanja liječeni su lijekom Soliris 26 tjedana i većina ih je bila uključena u dugotrajni produžetak ispitivanja otvorenog tipa. Svi bolesnici uključeni u ta dva prospektivna ispitivanja imali su razinu ADAMTS-13 iznad 5%.

Prije lijeka Soliris bolesnici su primili meningokokno cjepivo ili su profilaktički liječeni odgovarajućim antibioticima tijekom 2 tjedna nakon cijepljenja. U svim se ispitivanjima u odraslih bolesnika i adolescenata s aHUS-om primjenjivala doza lijeka Soliris od 900 mg svakih 7 ± 2 dana tijekom 4 tjedna, nakon čega se 7 ± 2 dana kasnije dala doza od 1200 mg, a potom 1200 mg svakih 14 ± 2 dana tijekom trajanja ispitivanja. Soliris se primjenjivao kao intravenska infuzija u trajanju od 35 minuta. Režim doziranja u pedijatrijskih bolesnika i adolescenata tjelesne težine manje od 40 kg definiran je na temelju farmakokinetičke (PK) simulacije kojom su se utvrdili preporučena doza i raspored primjene na temelju tjelesne težine (vidjeti dio 4.2).

Primarne mjere ishoda uključivale su promjenu broja trombocita u odnosu na početnu u ispitivanju C08-002A/B i stanje bez trombotične mikroangiopatije (TMA) u ispitivanju C08-003A/B. Dodatne mjere ishoda uključivale su stopu intervencija zbog TMA, hematološku normalizaciju, potpuni TMA odgovor, promjene LDH, funkciju bubrega i kvalitetu života. Stanje bez TMA incidenta definiralo se kao najmanje 12 tjedana bez smanjenja broja trombocita za $>25\%$ u odnosu na početnu vrijednost, bez PE/PI terapije i nove dijalize. Intervencije zbog TMA definirane su kao PE/PI terapija ili nova dijaliza. Hematološka normalizacija definirala se kao normalizacija broja trombocita i razine LDH koja se održala u ≥ 2 uzastopna mjerenja tijekom ≥ 4 tjedna. Potpuni TMA odgovor definirao se kao hematološka normalizacija i smanjenje od $\geq 25\%$ kreatinina u serumu koje se održalo u ≥ 2 uzastopna mjerenja tijekom ≥ 4 tjedana.

Početne značajke prikazane su u tablici 5.

Tablica 5: Demografski podaci i značajke bolesnika u ispitivanjima C08-002A/B i C08-003A/B

Parametar	C08-002A/B	C08-003A/B
	Soliris N = 17	Soliris N = 20
Vrijeme od prve dijagnoze do probira, u mjesecima, medijan (min, maks)	10 (0,26; 236)	48 (0,66; 286)
Vrijeme od aktualne kliničke manifestacije TMA do probira, u mjesecima, medijan (min, maks)	<1 (<1; 4)	9 (1; 45)
Broj PE/PI terapija zbog aktualne kliničke manifestacije TMA, medijan (min, maks)	17 (2; 37)	62 (20; 230)
Broj PE/PI terapija u 7 dana prije prve doze ekulizumaba, medijan (min, maks)	6 (0; 7)	2 (1; 3)
Broj trombocita na početku ispitivanja ($\times 10^9/l$), srednja vrijednost (SD)	109 (32)	228 (78)
LDH na početku ispitivanja (U/l), srednja vrijednost (SD)	323 (138)	223 (70)
Bolesnici bez utvrđene mutacije, n (%)	4 (24)	6 (30)

Bolesnici s aHUS-om u ispitivanju C08-002A/B primali su Soliris tijekom najmanje 26 tjedana. Nakon završetka početnog razdoblja liječenja od 26 tjedana, većina je bolesnika nastavila primati Soliris tako što su bili uključeni u produžetak ispitivanja. U ispitivanju aHUS-a C08-002A/B medijan trajanja terapije lijekom Soliris iznosio je približno 100 tjedana (raspon: 2 tjedna do 145 tjedana). Nakon početka liječenja lijekom Soliris, opaženo je smanjenje aktivnosti terminalnih komponenti komplementa i povećanje broja trombocita u odnosu na početnu vrijednost. Smanjenje aktivnosti terminalnih komponenti komplementa opaženo je u svih bolesnika nakon početka liječenja lijekom Soliris. U tablici 6 sažeti su svi rezultati ispitivanja djelotvornosti kod atipičnog hemolitičko-uremijskog sindroma u ispitivanju C08-002A/B. U 2 godine liječenja sve stope mjera ishoda djelotvornosti poboljšale su se ili održale. Svi ispitanici koji su odgovorili na liječenje, održali su potpuni TMA odgovor. Kada se liječenje nastavilo dulje od 26 tjedana, dva dodatna bolesnika postigla su i održala potpuni TMA odgovor zbog normalizacije LDH (1 bolesnik) i smanjenja kreatinina u serumu (2 bolesnika).

Za vrijeme terapije lijekom Soliris poboljšala se i održala funkcija bubrega mjerena prema eGFR. Četiri od pet bolesnika kojima je bila potrebna dijaliza u vrijeme uključivanja u ispitivanje mogli su prekinuti dijalizu za vrijeme liječenja lijekom Soliris, a jednom je bolesniku trebalo liječenje dijalizom. Bolesnici su primijetili i poboljšanje kvalitete života (QoL) povezane sa zdravljem.

U ispitivanju aHUS-a C08-002A/B, terapijski odgovor na Soliris u bolesnika s utvrđenim mutacijama gena koji kodiraju regulatorne proteine komplementa bio je sličan odgovoru bolesnika bez tih mutacija.

Bolesnici s aHUS-om u ispitivanju C08-003A/B primali su Soliris najmanje 26 tjedana. Nakon završetka početnog razdoblja liječenja od 26 tjedana, većina je bolesnika nastavila primati Soliris tako što su bili uključeni u produžetak ispitivanja. U ispitivanju aHUS-a C08-003A/B, medijan trajanja terapije lijekom Soliris iznosio je približno 114 tjedana (raspon: 26 do 129 tjedana). U tablici 6 sažeti su rezultati ispitivanja djelotvornosti kod aHUS-a u ispitivanju C08-003A/B.

U ispitivanju aHUS-a C08-003A/B, terapijski odgovor na Soliris u bolesnika s utvrđenim mutacijama gena koji kodiraju regulatorne proteine komplementa bio je sličan odgovoru bolesnika bez tih mutacija. Smanjenje aktivnosti terminalnih komponenti komplementa bilo je opaženo u svih bolesnika nakon početka liječenja lijekom Soliris. U 2 godine liječenja sve stope mjera ishoda djelotvornosti poboljšale su se ili održale. Svi ispitanici koji su odgovorili na liječenje, održali su potpuni TMA odgovor. Kada se liječenje nastavilo dulje od 26 tjedana, šest dodatnih bolesnika postiglo je i održalo potpuni TMA odgovor zbog smanjenja razine kreatinina u serumu. Niti jednom bolesniku nije bilo

potrebno novo liječenje dijalizom uz Soliris. Za vrijeme terapije lijekom Soliris poboljšala se funkcija bubrega mjerena prema medijanu vrijednosti eGFR.

Tablica 6: Ishodi u pogledu djelotvornosti u prospektivnim ispitivanjima aHUS-a C08-002A/B i C08-003A/B

	C08-002A/B N = 17		C08-003A/B N = 20	
	U 26. tjednu	U 2. godini ¹	U 26. tjednu	U 2. godini ¹
Normalizacija broja trombocita Svi bolesnici, n (%) (95% CI)	14 (82) (57-96)	15 (88) (64-99)	18 (90) (68-99)	18 (90) (68-99)
Bolesnici s abnormalnim početnim vrijednostima, n/n (%)	13/15 (87)	13/15 (87)	1/3 (33)	1/3 (33)
Stanje bez TMA događaja, n (%) (95% CI)	15 (88) (64-99)	15 (88) (64-99)	16 (80) (56-94)	19 (95) (75-99)
Stopa intervencija zbog TMA Dnevna stopa prije ekulizumaba, medijan (min, maks)	0,88 (0,04; 1,59)	0,88 (0,04; 1,59)	0,23 (0,05; 1,09)	0,23 (0,05; 1,09)
Dnevna stopa tijekom ekulizumaba, medijan (min, maks) P-vrijednost	0 (0; 0,31) P<0,0001	0 (0; 0,31) P<0,0001	0 P <0,0001	0 P <0,0001
KBB poboljšanje za ≥1 stupnja, n (%) (95% CI)	10 (59) (33-82)	12 (71) (44-90)	7 (35) (15-59)	12 (60) (36-81)
Promjena eGFR u ml/min/1,73 m ² : medijan (raspon)	20 (-1; 98)	28 (3; 82)	5 (-1; 20)	11 (-42; 30)
eGFR poboljšanje ≥15 ml/min/1,73 m ² , n (%) (95% CI)	8 (47) (23-72)	10 (59) (33-82)	1 (5) (0-25)	8 (40) (19-64)
Promjena Hgb >20 g/l, n (%) (95% CI)	11 (65) (38-86) ²	13 (76) (50-93)	9 (45) (23-68) ³	13 (65) (41-85)
Hematološka normalizacija, n (%) (95% CI)	13 (76) (50-93)	15 (88) (64-99)	18 (90) (68-99)	18 (90) (68-99)
Potpuni TMA odgovor, n (%) (95% CI)	11(65) (38-86)	13(76) (50-93)	5 (25) (9-49)	11(55) (32-77)

KBB - kronična bubrežna bolest (engl. *chronic kidney disease*, CKD)

¹Pri zaključnom datumu podataka (20. travnja 2012.)

²Ispitivanje C08-002: 3 bolesnika primila su sredstvo koje stimulira eritropoezu, čija je primjena obustavljena nakon početka ekulizumaba.

³Ispitivanje C08-003: 8 bolesnika primilo je sredstvo koje stimulira eritropoezu, čija je primjena obustavljena u njih 3 za vrijeme terapije ekulizumabom.

Ispitivanje aHUS-a C10-004 uključilo je 41 bolesnika koji je pokazivao znakove trombotične mikroangiopatije (TMA). Da bi bili prikladni za uključivanje, bolesnici su morali imati broj trombocita manji od donje granice normalnog raspona (LLN), dokazanu hemolizu kao što je povišenje LDH u serumu te kreatinin u serumu iznad gornje granice normale, bez potrebe za kroničnom dijalizom. Medijan dobi bolesnika iznosio je 35 godina (raspon: od 18 do 80 godina). Svi bolesnici uključeni u ispitivanje aHUS-a C10-004 imali su razinu ADAMTS-13 iznad 5%. Pedeset i jedan posto bolesnika imao je utvrđenu mutaciju čimbenika regulatornog komplementa ili autoprotutijela. Ukupno 35 bolesnika primilo je PE/PI prije ekulizumaba. U tablici 7 sažeto su prikazane ključne početne kliničke karakteristike i one s obzirom na bolest, u bolesnika uključenih u ispitivanje aHUS-a C10-004.

Tablica 7: Karakteristike bolesnika uključenih u ispitivanje aHUS-a C10-004 na početku ispitivanja

Parametar	Ispitivanje aHUS-a C10-004 N = 41
Vrijeme od postavljanja dijagnoze aHUS-a do prve doze ispitivanog lijeka (mjeseci), medijan (min, maks)	0,79 (0,03; 311)
Vrijeme od postojeće kliničke manifestacije TMA do prve doze ispitivanog lijeka (mjeseci), medijan (min, maks)	0,52 (0,03; 19)
Broj trombocita na početku ($\times 10^9/l$), medijan (min, maks)	125 (16; 332)
LDH na početku (U/l), medijan (min, maks)	375 (131; 3318)
eGFR na početku (ml/min/1,73 m ²), medijan (min, maks)	10 (6; 53)

Bolesnici u ispitivanju aHUS-a C10-004 primali su Soliris najmanje 26 tjedana. Nakon završetka početnog razdoblja liječenja od 26 tjedana, većina bolesnika izabrala je da nastavi kronično doziranje.

Smanjenje aktivnosti terminalnih komponenti komplementa te povećanje broja trombocita u odnosu na početnu vrijednost, opaženo je nakon započete primjene lijeka Soliris. Soliris je smanjio znakove aktivnosti TMA posredovane komplementom, što je vidljivo iz porasta prosječne vrijednosti (\pm SD) broja trombocita od početne do 26. tjedna. U ispitivanju aHUS-a C10-004, prosječna vrijednost broja trombocita povećala se od $119 \pm 66 \times 10^9/l$ na početku, do $200 \pm 84 \times 10^9/l$ za jedan tjedan; ovaj učinak održao se kroz 26 tjedana (prosječna vrijednost (\pm SD) broja trombocita u 26. tjednu: $252 \pm 70 \times 10^9/l$). Funkcija bubrega, mjerena prema vrijednosti eGFR, poboljšala se tijekom terapije lijekom Soliris. Od 24 bolesnika kojima je bila potrebna dijaliza na početku ispitivanja, njih 20 moglo je prekinuti dijalizu za vrijeme liječenja lijekom Soliris. Tablica 8 prikazuje sažete rezultate djelotvornosti u ispitivanju aHUS-a C10-004.

Tablica 8: Ishodi u pogledu djelotvornosti u prospektivnom ispitivanju aHUS-a C10-004

Parametar djelotvornosti	Ispitivanje aHUS-a C10-004 (N = 41) u 26. tjednu
Promjena u broju trombocita do 26. tjedna ($10^9/l$)	111 (-122; 362)
Hematološka normalizacija, n (%)	36 (88)
Medijan trajanja hematološke normalizacije, tjedni (raspon) ¹	46 (10; 74)
Potpuni odgovor TMA, n (%)	23 (56)
Medijan trajanja potpunog odgovora TMA, tjedni (raspon) ¹	42 (6; 74)
Status bez događaja TMA, n (%)	37 (90)
95% CI	77; 97
Dnevna stopa intervencija TMA, medijan (raspon) prije ekulizumaba	0,63 (0; 1,38)
za vrijeme liječenja ekulizumabom	0 (0; 0,58)

¹ Do zaključnog datuma (4. rujna 2012.), s medijanom trajanja terapije Solirisom od 50 tjedana (raspon: od 13 tjedana do 86 tjedana).

Dugotrajnije liječenje Solirisom (medijan od 52 tjedna s rasponom od 15 do 126 tjedana) bilo je povezano s povećanom stopom klinički značajnih poboljšanja u odraslih bolesnika s aHUS-om. Kada

je liječenje Solirisom nastavljeno više od 26 tjedana, tri dodatna bolesnika (63% od ukupnog broja bolesnika) postiglo je potpuni TMA odgovor a 4 dodatna bolesnika (98% od ukupnog broja bolesnika) postiglo je hematološku normalizaciju. U posljednjoj procjeni, 25 od 41 bolesnika (61%) postiglo je poboljšanje u vrijednosti eGFR od ≥ 15 ml/min/1,73 m² u odnosu na početnu vrijednost.

Refraktorna generalizirana miastenija gravis

Djelotvornost Solirisa u liječenju bolesnika s refraktornom generaliziranom miastenijom gravis procijenjena je na temelju podataka o 139 bolesnika iz dva prospektivna kontrolirana ispitivanja (ispitivanje C08-001 i ECU-MG-301) i jednog otvorenog produžetka ispitivanja (ispitivanje ECU-MG-302).

Ispitivanje ECU-MG-301 (REGAIN) bilo je 26-tjedno dvostruko slijepo, randomizirano, placebo kontrolirano, multicentrično ispitivanje Solirisa faze 3 u bolesnika koji su neuspješno liječeni prethodnim terapijama i u kojih su se simptomi nastavili. Od 125 bolesnika, njih 118 (94%) završilo je razdoblje liječenja od 26 tjedana, a 117 (94%) bolesnika kasnije se uključilo u ispitivanje ECU-MG-302, otvoreni, multicentrični produžetak ispitivanja dugoročne sigurnosti i djelotvornosti u kojemu su svi bolesnici primali terapiju Solirisom.

U ispitivanju ECU-MG-301, bolesnici s gMG-om s pozitivnim serološkim testom na protutijela protiv acetilkolinških receptora, klasom II do IV prema kliničkoj klasifikaciji Američke zaklade za miasteniju gravis (engl. *Myasthenia Gravis Foundation of America*, MGFA) i ukupnim rezultatom samoprocjene bolesnika svojih dnevnih aktivnosti MG-ADL ≥ 6 , bili su randomizirani u skupinu koja je primala Soliris (n = 62) ili u skupinu koja je primala placebo (n = 63). Svi bolesnici uključeni u ispitivanje imali su refraktorni gMG i ispunjavali su sljedeće prethodno definirane kriterije:

1) Neuspjelo liječenje u trajanju od najmanje jedne godine s 2 ili više imunosupresivnih terapija (u kombinaciji ili kao monoterapija), tj. bolesnicima su se ograničenja u svakodnevnim aktivnostima nastavila unatoč imunosupresivnim terapijama.

ILI

2) Neuspjela najmanje jedna imunosupresivna terapija i potreba za kroničnom zamjenom plazme ili intravenskim Ig kako bi se kontrolirali simptomi, tj. za liječenje mišićne slabosti bolesnicima je bila potrebna redovita zamjena plazme ili intravenski Ig najmanje svaka 3 mjeseca tijekom proteklih 12 mjeseci.

Prije započinjanja liječenja Solirisom bolesnici su primili meningokokno cjepivo ili su primali profilaktičku terapiju odgovarajućim antibioticima do 2 tjedna poslije cijepljenja. U ispitivanjima ECU-MG-301 i ECU-MG-302, doza Solirisa u odraslih bolesnika s refraktornim gMG-om iznosila je 900 mg svakih 7 ± 2 dana tijekom 4 tjedna, a nakon toga 1200 mg u 5. tjednu ± 2 dana, zatim 1200 mg svakih 14 ± 2 dana za vrijeme trajanja ispitivanja. Soliris je primjenjivan intravenskom infuzijom tijekom 35 minuta.

U tablici 9 prikazane su početne karakteristike bolesnika s refraktornim gMG-om uključenih u ispitivanje ECU-MG-301.

Tablica 9: Demografski podaci i karakteristike bolesnika u ispitivanju ECU-MG-301

	Soliris (n = 62)	Placebo (n = 63)
Dob u vrijeme dijagnoze MG-a (godine), srednja vrijednost (min, maks)	38,0 (5,9; 70,8)	38,1 (7,7; 78,0)
Žene, n (%)	41 (66,1)	41 (65,1)
Trajanje MG-a (godine), srednja vrijednost (min, maks)	9,9 (1,3; 29,7)	9,2 (1,0; 33,8)
Početni rezultat MG-ADL		
Srednja vrijednost (SD)	10,5 (3,06)	9,9 (2,58)
Medijan	10,0	9,0
Početni rezultat QMG		
Srednja vrijednost (SD)	17,3 (5,10)	16,9 (5,56)
Medijan	17,0	16,0
≥3 imunosupresivne terapije* između dijagnoze i ispitivanja, n (%)	31 (50,0)	34 (54,0)
Broj bolesnika s egzacerbacijama između dijagnoze i ispitivanja, n (%)	46 (74,2)	52 (82,5)
Broj bolesnika s MG krizom između dijagnoze i ispitivanja, n (%)	13 (21,0)	10 (15,9)
Ventilacijska potpora između dijagnoze i ispitivanja, n (%)	15 (24,2)	14 (22,2)
Intubacija između dijagnoze i ispitivanja (MGFA klasa V), n (%)	11 (17,7)	9 (14,3)

* Imunosupresivi uključuju, ali nisu ograničeni samo na kortikosteroide, azatioprin, mikofenolat, metotreksat, ciklosporin, takrolimus ili ciklofosamid.

Primarna mjera ishoda u ispitivanju ECU-MG-301 bila je promjena u odnosu na početne vrijednosti u ukupnom rezultatu za profil svakodnevnih aktivnosti kod miastenije gravis (engl. *MG Activities of Daily Living Profile*, MG-ADL – mjera samoprocjene bolesnika validirana za procjenu gMG) u 26. tjednu. Na temelju podataka za 125 bolesnika u ispitivanju, primarna analiza MG-ADL-a bila je ANCOVA najgoreg ranga sa srednjom vrijednošću ranga od 56,6 u skupini koja je primala Soliris i 68,3 u skupini koja je primala placebo ($p = 0,0698$).

Ključna sekundarna mjera ishoda bila je promjena u odnosu na početne vrijednosti u ukupnom rezultatu za sustav kvantitativnog bodovanja kod miastenije gravis (engl. *Quantitative MG Scoring System*, QMG – mjera ishoda prema procjeni liječnika validirana za gMG) u 26. tjednu. Na temelju podataka za 125 bolesnika u ispitivanju, primarna analiza QMG-a bila je ANCOVA najgoreg ranga sa srednjom vrijednošću ranga od 54,7 u skupini koja je primala Soliris i 70,7 u skupini koja je primala placebo ($p = 0,0129$).

Ishodi djelotvornosti analiza unaprijed određenih ponavljanih mjerenja primarnih i sekundarnih mjera ishoda prikazani su u tablici 10.

Tablica 10: Promjena ishoda djelotvornosti od početnih vrijednosti do 26. tjedna u ispitivanju ECU-MG-301

Mjere ishoda djelotvornosti: promjena ukupnog rezultata od početnih vrijednosti do 26. tjedna	Soliris (n = 62) (SEM)	Placebo (n = 63) (SEM)	Promjena uz Soliris u odnosu na placebo – razlika srednjih vrijednosti dobivenih metodom najmanjih kvadrata (95% CI)	p-vrijednost (na temelju analize ponovljenih mjerenja)
MG-ADL	-4,2 (0,49)	-2,3 (0,48)	-1,9 (-3,3; -0,6)	0,0058
QMG	-4,6 (0,60)	-1,6 (0,59)	-3,0 (-4,6; -1,3)	0,0006
MGC	-8,1 (0,96)	-4,8 (0,94)	-3,4 (-6,0; -0,7)	0,0134
MG-QoL-15	-12,6 (1,52)	-5,4 (1,49)	-7,2 (-11,5; -3,0)	0,0010

SEM = standardna pogreška srednje vrijednosti, CI = interval pouzdanosti, MGC = kompozitni rezultat procjene miastenije gravis, MG-QoL-15 = ljestvica kvalitete života kod miastenije gravis 15

U ispitivanju ECU-MG-301, kao bolesnik s kliničkim odgovorom prema ukupnom rezultatu MG-ADL-a definiran je onaj bolesnik koji ima poboljšanje za najmanje 3 boda. U 26. tjednu, udio bolesnika s kliničkim odgovorom bez simptomatske terapije bio je 59,7% u skupini koja je primala Soliris u usporedbi s 39,7% u skupini koja je primala placebo ($p = 0,0229$).

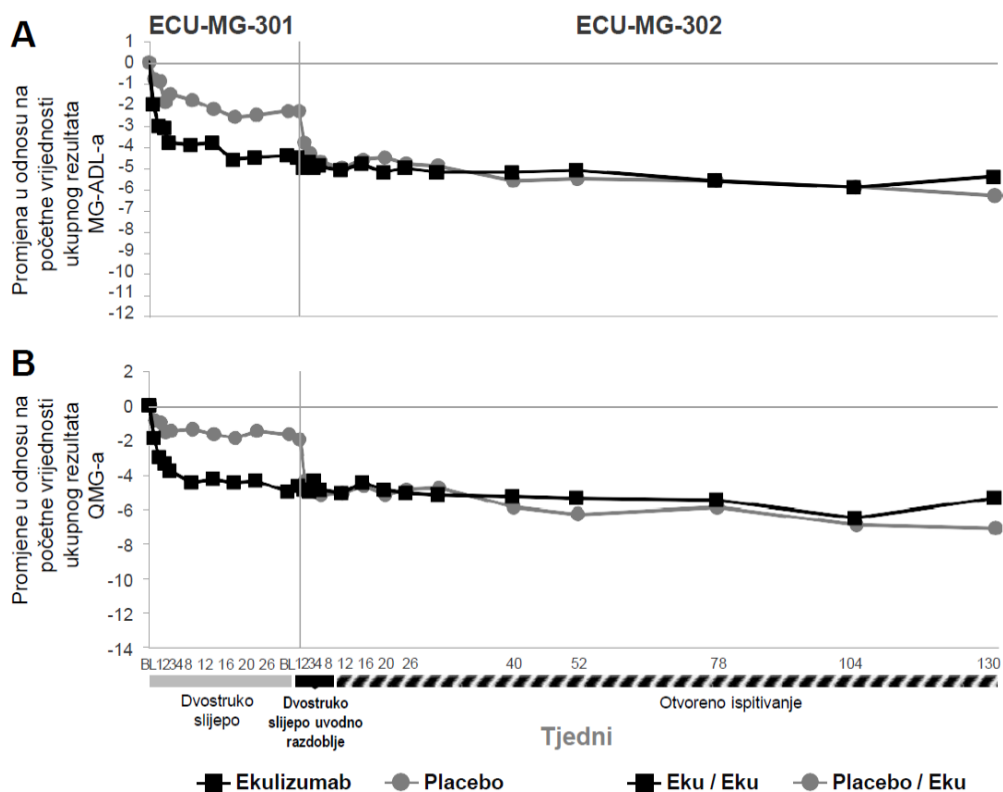
U ispitivanju ECU-MG-301, bolesnik s kliničkim odgovorom prema ukupnom rezultatu QMG-a definiran je kao bolesnik koji ima poboljšanje za najmanje 5 bodova. U 26. tjednu, udio bolesnika s kliničkim odgovorom bez simptomatske terapije bio je 45,2% u skupini koja je primala Soliris u usporedbi s 19% u skupini koja je primala placebo ($p = 0,0018$).

Tablica 11 prikazuje pregled bolesnika koji su prema vlastitoj procjeni imali kliničko pogoršanje i bolesnika kojima je bila potrebna simptomatska (engl. *rescue*) terapija tijekom 26 tjedana.

Tablica 11: Kliničko pogoršanje i simptomatska terapija u ispitivanju ECU-MG-301

Varijabla	Statistika	Placebo (N = 63)	Soliris (N = 62)
Ukupni broj bolesnika s procjenom kliničkog pogoršanja	n (%)	15 (23,8)	6 (9,7)
Ukupni broj bolesnika kojima je bila potrebna simptomatska terapija	n (%)	12 (19,0)	6 (9,7)

Od 125 bolesnika uključenih u ispitivanje ECU-MG-301, 117 bolesnika kasnije je uključeno u dugoročni produžetak ispitivanja (ispitivanje ECU-MG-302) u kojemu su svi primali Soliris. Bolesnici koji su prije bili liječeni Solirisom u ispitivanju ECU-MG-301 nastavili su pokazivati održani učinak Solirisa u svim mjerama ishoda (MG-ADL, QMG, MGC i MG-QoL15) tijekom dodatnih 130 tjedana liječenja ekulizumabom u ispitivanju ECU-MG-302. U bolesnika koji su u ispitivanju ECU-MG-301 primali placebo (skupina placebo/ekulizumab u ispitivanju ECU-MG-302) nakon uvođenja liječenja ekulizumabom zabilježeno je poboljšanje i ono se održalo dulje od 130 tjedana u ispitivanju ECU-MG-302. Slika 1 prikazuje promjenu u odnosu na početne vrijednosti i u rezultatu MG-ADL-a (A) i QMG-a (B) nakon 26 tjedana liječenja u ispitivanju ECU-MG-301 te nakon 130 tjedana liječenja ($n = 80$ bolesnika) u ispitivanju ECU-MG-302.



Slika 1: Srednja vrijednost promjene u odnosu na početnu vrijednost u rezultatu MG-ADL-a (1A) i QMG-a (1B) u ispitivanjima ECU-MG-301 i ECU-MG-302

U ispitivanju ECU-MG-302 liječnici su imali mogućnost prilagoditi osnovnu terapiju imunosupresivima. Uz tu mogućnost u 65,0% bolesnika snižena je dnevna doza najmanje 1 imunosupresiva; u 43,6% bolesnika terapija imunosupresivima bila je prekinuta. Najčešći razlog promjene terapije imunosupresivima bilo je smanjenje simptoma MG-a.

Dvadeset i dva bolesnika (17,6%) starije dobi (>65 godina) s refraktornim gMG-om bila su liječena Solirisom u kliničkim ispitivanjima. Nisu opažene znatne razlike u pogledu sigurnosti i djelotvornosti povezane s dobi.

Poremećaj iz spektra optičkog neuromijelitisa

Za procjenu djelotvornosti i sigurnosti primjene Solirisa u liječenju bolesnika s NMOSD-om upotrijebljeni su podaci 143 bolesnika iz jednog kontroliranog ispitivanja (ispitivanje ECU-NMO-301) i 119 bolesnika koji su nastavili sudjelovati u otvorenom produžetku ispitivanja (ispitivanje ECU-NMO-302).

Ispitivanje ECU-NMO-301 bilo je dvostruko slijepo, randomizirano, placebo kontrolirano, multicentrično ispitivanje Solirisa faze III u bolesnika s NMOSD-om.

U ispitivanju ECU-NMO-301, bolesnici s NMOSD-om i pozitivnim serološkim testom na protutijela protiv AQP4, povijesti bolesti od najmanje 2 recidiva u posljednjih 12 mjeseci ili 3 recidiva u posljednja 24 mjeseca te najmanje 1 recidivom u 12 mjeseci prije probira, i rezultatom od ≤ 7 bodova na proširenoj ocjenjivoj ljestvici onesposobljenosti (engl. *Expanded Disability Status Scale*, EDSS), bili su randomizirani u omjeru 2:1 u skupinu koja je primala Soliris (n = 96) ili placebo (n = 47). Tijekom ispitivanja bolesnici su smjeli primati osnovnu terapiju imunosupresivima u stabilnoj dozi, osim rituksimaba i mitoksantrona.

Najmanje 2 tjedna prije početka liječenja Solirisom bolesnici su cijepljeni protiv meningokoka ili su primali profilaktičku terapiju odgovarajućim antibioticima do 2 tjedna poslije cijepljenja. U programu kliničkog razvoja ekulizumaba za liječenje NMOSD-a, doza Solirisa u odraslih bolesnika s

NMOSD-om iznosila je 900 mg svakih 7 ± 2 dana tijekom 4 tjedna, nakon toga je slijedila doza od 1200 mg u 5. tjednu ± 2 dana, a zatim su tijekom trajanja ispitivanja primali 1200 mg svakih 14 ± 2 dana. Soliris se primjenjivao kao intravenska infuzija tijekom 35 minuta.

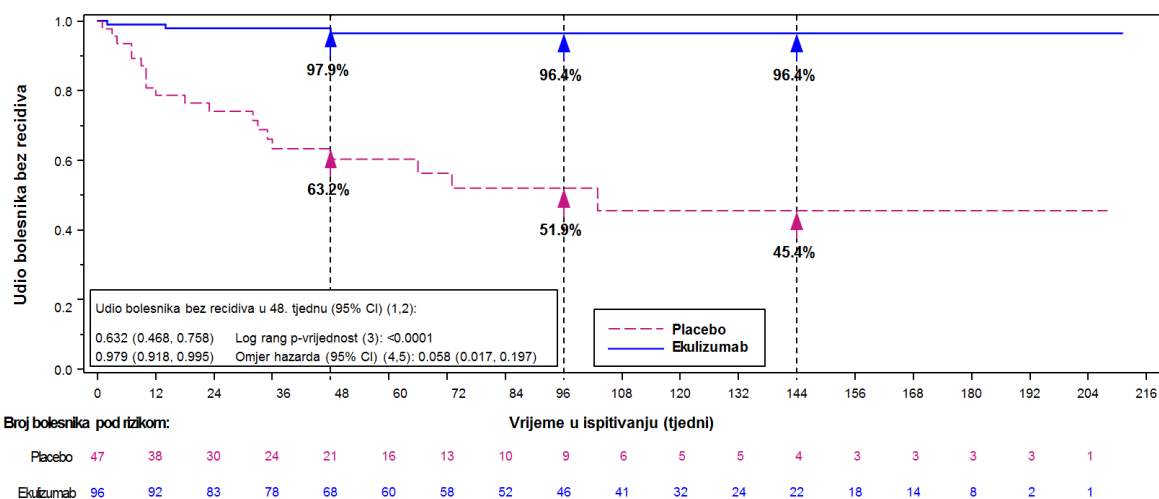
Većina (90,9%) bolesnika bile su žene. Približno polovica bolesnika bili su bijelci (49,0%). Medijan dobi u vrijeme prve primljene doze ispitivanog lijeka bio je 45 godina.

Tablica 12: Povijest bolesti i početne značajke bolesnika u ispitivanju ECU-NMO-301

Varijabla	Statistika	Placebo (N = 47)	Ekulizumab (N = 96)	Ukupno (N = 143)
Podaci o NMOSD-u u anamnezi				
Dob pri prvoj kliničkoj prezentaciji NMOSD-a (godine)	Srednja vrijednost (SD)	38,5 (14,98)	35,8 (14,03)	36,6 (14,35)
	Medijan	38,0	35,5	36,0
	Min, maks	12; 73	5; 66	5; 73
Vrijeme između prve kliničke prezentacije NMOSD-a i prve doze ispitivanog lijeka (godine)	Srednja vrijednost (SD)	6,601 (6,5863)	8,156 (8,5792)	7,645 (7,9894)
	Medijan	3,760	5,030	4,800
	Min, maks	0,51; 29,10	0,41, 44,85	0,41, 44,85
Stopa recidiva na godišnjoj razini u 24 mjeseca prije probira	Srednja vrijednost (SD)	2,07 (1,037)	1,94 (0,896)	1,99 (0,943)
	Medijan	1,92	1,85	1,92
	Min, maks	1,0; 6,4	1,0; 5,7	1,0; 6,4
Početne značajke				
Početni rezultat EDSS	Srednja vrijednost (SD)	4,26 (1,510)	4,15 (1,646)	4,18 (1,598)
	Medijan	4,00	4,00	4,00
	Min, maks	1,0; 6,5	1,0; 7,0	1,0; 7,0
Bez primjene IST-a na početku ispitivanja	n (%)	13 (27,7)	21 (21,9)	34 (23,8)

Kratice: ARR = neovisna procjena stope recidiva; EDSS = proširena ocjenska ljestvica onesposobljenosti; IST = terapija imunosupresivima; maks = maksimum; min = minimum; NMOSD = poremećaj iz spektra optičkog neuromijelitisa; SD = standardna devijacija.

Primarna mjera ishoda u ispitivanju ECU-NMO-301 bilo je vrijeme do pojave prvog recidiva tijekom ispitivanja prema procjeni neovisnog povjerenstva koje je bilo zaslijepljeno za terapiju. Prema neovisnoj procjeni, opaženo je da je ekulizumab imao značajan učinak na vrijeme do prvog recidiva u ispitivanju u odnosu na placebo (smanjenje relativnog rizika 94%, omjer hazarda 0,058; $p < 0,0001$) (slika 2). U bolesnika liječenih Solirisom poboljšanje vremena do pojave prvog recidiva u ispitivanju prema neovisnoj procjeni bilo je slično bez obzira na to jesu li istodobno primali terapiju imunosupresivima ili nisu.



Slika 2: Kaplan-Meierova procjena preživljenja u ispitivanju ECU-NMO-301 u vremenu do pojave prvog recidiva u ispitivanju prema neovisnoj procjeni – potpuni skup za analizu

Stratificirane analize temelje se na četiri randomizacijska sloja:

(i) bolesnici s niskim EDSS rezultatom pri randomizaciji ($\leq 2,0$), (ii) bolesnici s visokim EDSS rezultatom ($\geq 2,5$ do ≤ 7) pri randomizaciji koji prethodno nisu bili liječeni, (iii) bolesnici s visokim EDSS rezultatom ($\geq 2,5$ do ≤ 7) pri randomizaciji koji su i dalje primjenjivali istu terapiju imunosupresivima kojom su se liječili nakon posljednjeg recidiva, (iv) bolesnici s visokim EDSS rezultatom ($\geq 2,5$ do ≤ 7) pri randomizaciji kojima se terapija imunosupresivima kojom su se liječili nakon posljednjeg recidiva promijenila.

- 1 Na temelju Kaplan-Meierove metode za procjenu.
- 2 Na temelju komplementarne log-log transformacije.
- 3 Na temelju stratificiranog log-rang testa.
- 4 Na temelju stratificiranog Coxovog modela proporcionalnih hazarda.
- 5 Waldov interval pouzdanosti.

Kratice: CI = interval pouzdanosti; EDSS = proširena ocjenska ljestvica onesposobljenosti; IST = terapija imunosupresivima
 Napomena: Bolesnici koji prema neovisnoj procjeni nisu imali recidiv tijekom ispitivanja bili su cenzurirani na kraju razdoblja ispitivanja.

Prema neovisnoj procjeni, omjer (95% CI) godišnje stope recidiva u ispitivanju iznosio je za ekulizumab u odnosu na placebo 0,045 (0,013; 0,151), što je predstavljalo relativno smanjenje godišnje stope recidiva u ispitivanju prema neovisnoj procjeni od 95,5% za bolesnike liječene ekulizumabom u usporedbi s onima koji su primali placebo ($p < 0,0001$) (tablica 13).

Tablica 13: Godišnje stope recidiva u ispitivanju prema neovisnoj procjeni u ispitivanju ECU-NMO-301 – potpuni skup za analizu

Varijabla	Statistika	Placebo (N = 47)	Ekulizumab (N = 96)
Ukupni broj recidiva	Zbroj	21	3
Ukupni broj bolesnik-godina u razdoblju ispitivanja	n	52,41	171,32
Prilagođen ARR prema neovisnoj procjeni ^a	Stopa	0,350	0,016
	95% CI	0,199; 0,616	0,005; 0,050
Terapijski učinak ^a	Omjer stope (ekulizumab/placebo)	...	0,045
	95% CI	...	0,013; 0,151
	p-vrijednost	...	<0,0001

^a Na temelju Poissonove regresije prilagođene za randomizacijski sloj i godišnju stopu recidiva tijekom 24 mjeseca prije probira.

Kratice: ARR = godišnja stopa recidiva; CI = interval pouzdanosti

U usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo, u bolesnika liječenih ekulizumabom smanjila se godišnja stopa hospitalizacija (0,04 za ekulizumab naspram 0,31 za placebo), primjene intravenskih

kortikosteroida radi liječenja akutnih recidiva (0,07 za ekulizumab naspram 0,42 za placebo) i zamjene plazme (0,02 za ekulizumab naspram 0,19 za placebo).

Distribucija promjena od početka do kraja ispitivanja za ostale sekundarne mjere ishoda bila je u prilog liječenju ekulizumabom u odnosu na placebo za sve mjere neurološke onesposobljenosti (EDSS rezultat [$p=0,0597$] i mRS [nominalni $p=0,0154$]), funkcionalnu onesposobljenost (HAI [nominalni $p=0,0002$]) te kvalitetu života (EQ-5D VAS [nominalni $p=0,0309$] i indeks EQ-5D [nominalni $p=0,0077$]).

Konačna analiza provedena za ispitivanje ECU-NMO-302 pokazuje da je liječenje ekulizumabom dovelo do statistički značajnog i klinički važnog smanjenja godišnje stope recidiva u ispitivanju (kako je utvrdio nadležni liječnik) na temelju medijana (min, maks) promjene (-1,825 [-6,38; 1,02], $p<0,0001$), u odnosu na godišnju stopu recidiva u prethodnom razdoblju (24 mjeseca prije probira u ispitivanju ECU-NMO-301).

U ispitivanju ECU-NMO-302 liječnici su imali mogućnost prilagoditi osnovnu terapiju imunosupresivima. Uz tu mogućnost, najčešća promjena u terapiji imunosupresivima, koja je obuhvatila 21,0% bolesnika, bilo je sniženje doze imunosupresiva. Osim toga u 15,1% bolesnika terapija imunosupresivima bila je prekinuta.

Soliris (ekulizumab) nije ispitivan za liječenje akutnih recidiva u bolesnika s NMOSD-om.

Pedijatrijska populacija

Paroksizmalna noćna hemoglobinurija

U ispitivanju PNH-a M07-005 Soliris je primalo ukupno 7 pedijatrijskih bolesnika s medijanom težine 57,2 kg (raspon od 48,6 do 69,8 kg), dobi od 11 do 17 godina (medijan dobi 15,6 godina).

Liječenje ekulizumabom u predloženom režimu doziranja u pedijatrijske populacije bilo je povezano sa smanjenjem intravaskularne hemolize procijenjene prema izmjerenoj razini serumskog LDH-a. Liječenje je kao rezultat imalo i izrazito smanjenje ili eliminaciju transfuzija krvi i pokazivalo je trend prema sveukupnom poboljšanju opće funkcije. Djelotvornost terapije ekulizumabom u pedijatrijskih bolesnika s PNH-om čini se sukladna onoj opaženoj u odraslih bolesnika s PNH-om uključenih u ključna ispitivanja PNH-a (C04-001 i C04-002) (tablice 3 i 14).

Tablica 14: Ishodi djelotvornosti u pedijatrijskom ispitivanju PNH-a M07-005

	Srednja vrijednost (SD)	P-vrijednost	
		Wilcoxonov test rangiranih predznaka	Parni t-test
Promjena vrijednosti LDH-a (U/l) do 12. tjedna od početne vrijednosti	-771 (914)	0,0156	0,0336
LDH AUC (U/l x dan)	-60 634 (72 916)	0,0156	0,0350
Promjena slobodnog hemoglobina u plazmi (mg/dl) do 12. tjedna od početne vrijednosti	-10,3 (21,13)	0,2188	0,1232
Promjena broja eritrocitnih klonalnih stanica tipa III (postotak aberantnih stanica) od početne vrijednosti	1,80 (358,1)		
Promjena u rezultatima generičkog upitnika za mjerenje kvalitete života <i>PedsQL™ 4.0 Generic Core Scale</i> do 12. tjedna od početne (bolesnici)	10,5 (6,66)	0,1250	0,0256
Promjena u rezultatima generičkog upitnika za mjerenje kvalitete života <i>PedsQL™ 4.0 Generic Core Scale</i> do 12. tjedna od početne (roditelji)	11,3 (8,5)	0,2500	0,0737
Promjena u rezultatima višedimenzionalnog upitnika za mjerenje umora <i>PedsQL™ Multidimensional Fatigue</i> do 12. tjedna od početne (bolesnici)	0,8 (21,39)	0,6250	0,4687
Promjena u rezultatima višedimenzionalnog upitnika za mjerenje umora <i>PedsQL™ Multidimensional Fatigue</i> do 12. tjedna od početne (roditelji)	5,5 (0,71)	0,5000	0,0289

Atipični hemolitičko-uremijski sindrom

U ispitivanju aHUS-a C09-001r ukupno je 15 pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 2 mjeseca do 12 godina) primalo Soliris. U 47% bolesnika utvrđena je mutacija gena koji kodiraju regulatorni čimbenik komplementa ili autoprotutijela. Medijan vremena od dijagnoze aHUS-a do prve doze lijeka Soliris iznosio je 14 mjeseci (raspon <1, 110 mjeseci). Medijan vremena od postojeće manifestacije trombotične mikroangiopatije do prve doze lijeka Soliris iznosio je jedan mjesec (raspon, <1 do 16 mjeseci). Medijan trajanja terapije lijekom Soliris iznosio je 16 tjedana (raspon od 4 do 70 tjedana) u djece dobi <2 godine (n = 5), i 31 tjedan (raspon od 19 do 63 tjedna) u djece u dobi od 2 do <12 godina (n = 10).

Rezultati djelotvornosti u pedijatrijskih bolesnika općenito su bili sukladni onima primijećenima u bolesnika uključenih u ključna ispitivanja aHUS-a C08-002 i C08-003 (tablica 6). Niti jedan pedijatrijski bolesnik nije trebao novo liječenje dijalizom tijekom liječenja lijekom Soliris.

Tablica 15: Rezultati ispitivanja djelotvornosti u pedijatrijskih bolesnika uključenih u ispitivanje aHUS-a C09-001r

Parametar djelotvornosti	<2 godine (n = 5)	od 2 do <12 godina (n = 10)	<12 godina (n = 15)
Bolesnici s normalizacijom broja trombocita, n (%)	4 (80)	10 (100)	14 (93)
Potpuni TMA odgovor, n (%)	2 (40)	5 (50)	7 (50)
Dnevna stopa intervencija zbog TMA, medijan (raspon) prije ekulizumaba za vrijeme liječenja ekulizumabom	1 (0; 2) <1 (0; <1)	<1 (0,07; 1,46) 0 (0; <1)	<1 (0; 2) 0 (0; <1)
Bolesnici s poboljšanjem eGFR ≥ 15 ml/min/1,73 m ² , n (%)	2 (40)	6 (60)	8 (53)

U pedijatrijskih bolesnika s kraćim trajanjem postojeće klinički teške manifestne trombotične mikroangiopatije (TMA) prije ekulizumaba, uz liječenje ekulizumabom TMA je bila pod kontrolom i poboljšala se funkcija bubrega (tablica 15).

U pedijatrijskih bolesnika s duljim trajanjem postojeće klinički teške manifestne TMA prije ekulizumaba, TMA je bila pod kontrolom uz liječenje ekulizumabom. Međutim, funkcija bubrega nije se mijenjala zbog ireverzibilnog oštećenja bubrega (tablica 16).

Tablica 16: Ishodi djelotvornosti u pedijatrijskih bolesnika u ispitivanju C09-001r prema trajanju postojeće klinički teške manifestacije trombotične mikroangiopatije (TMA)

	Trajanje sadašnje teške kliničke manifestacije TMA	
	<2 mjeseca N = 10 (%)	>2 mjeseca N = 5 (%)
Normalizacija broja trombocita	9 (90)	5 (100)
Stanje bez TMA incidenta	8 (80)	3 (60)
Potpuni TMA odgovor	7 (70)	0
Poboljšanje eGFR ≥ 15 ml/min/1,73m ²	7 (70)	0*

*U jednog je bolesnika nastupilo poboljšanje eGFR nakon presađivanja bubrega.

U ispitivanju aHUS-a C10-003, Soliris su primila ukupno 22 pedijatrijska i adolescentna bolesnika (u dobi od 5 mjeseci do 17 godina).

Bolesnici uključeni u ispitivanje C10-003 morali su imati broj trombocita manji od donje granice normalnog raspona (LLN), dokazanu hemolizu kao što je povišenje LDH u serumu iznad gornje granice normale te kreatinin u serumu ≥ 97 percentila za dob, bez potrebe za kroničnom dijalizom. Medijan dobi bolesnika iznosio je 6,5 godina (raspon: od 5 mjeseci do 17 godina). Bolesnici uključeni u ispitivanje aHUS-a C10-003 imali su razinu ADAMTS-13 iznad 5%. U 50% bolesnika utvrđena je mutacija gena čimbenika regulatornog komplementa ili autoprotutijela. Ukupno 10 bolesnika primilo je PE/PI prije ekulizumaba. U tablici 17 sažeto su prikazane ključne početne kliničke karakteristike, i one s obzirom na bolest, u bolesnika uključenih u ispitivanje aHUS-a C10-003.

Tablica 17: Karakteristike pedijatrijskih i adolescentnih bolesnika uključenih u ispitivanje aHUS-a C10-003 na početku ispitivanja

Parameter	Od 1 mjeseca do <12 godina (N = 18)	Svi bolesnici (N = 22)
Vrijeme od postavljanja dijagnoze aHUS-a do prve doze ispitivanog lijeka (mjeseci), medijan (min, maks)	0,51 (0,03; 58)	0,56 (0,03; 191)
Vrijeme od postojeće kliničke manifestacije TMA do prve doze ispitivanog lijeka (mjeseci), medijan (min, maks)	0,23 (0,03; 4)	0,2 (0,03; 4)
Broj trombocita na početku ($\times 10^9/l$), medijan (min, maks)	110 (19; 146)	91 (19; 146)
LDH na početku (U/l), medijan (min, maks)	1510 (282; 7164)	1244 (282; 7164)
eGFR na početku (ml/min/1,73 m ²), medijan (min, maks)	22 (10; 105)	22 (10; 105)

Bolesnici u ispitivanju aHUS-a C10-003 primali su Soliris najmanje 26 tjedana. Nakon završetka početnog razdoblja liječenja od 26 tjedana, većina bolesnika izabrala je da nastavi kronično doziranje. Smanjenje aktivnosti terminalnih komponenti komplementa opaženo je nakon započete primjene lijeka Soliris u svih bolesnika. Soliris je smanjio znakove aktivnosti TMA posredovane komplementom, što je vidljivo iz porasta prosječne vrijednosti broja trombocita od početne do 26. tjedna. Prosječna vrijednost (\pm SD) broja trombocita povećala se od $88 \pm 42 \times 10^9/l$ na početku, do $281 \pm 123 \times 10^9/l$ za jedan tjedan; ovaj učinak održao se kroz 26 tjedana (prosječna vrijednost (\pm SD) broja trombocita u 26. tjednu: $293 \pm 106 \times 10^9/l$). Funkcija bubrega, mjerena prema eGFR, poboljšala se tijekom terapije lijekom Soliris. Od 11 bolesnika kojima je bila potrebna dijaliza na početku, njih 9 više nije trebalo dijalizu nakon 15. dana liječenja ekulizumabom. Odgovori su bili slični za sve dobne skupine od 5 mjeseci do 17 godina. U ispitivanju aHUS-a C10-003, odgovori na Soliris bili su slični i u bolesnika kojima su utvrđene i u onih kojima nisu utvrđene mutacije gena koji kodiraju regulatorne proteine komplementa ili autoprotutijela na faktor H.

Tablica 18 prikazuje sažete rezultate djelotvornosti u ispitivanju aHUS-a C10-003.

Tablica 18: Ishodi djelotvornosti za prospektivno ispitivanje aHUS-a C10-003

Parametar djelotvornosti	1 mjesec do <12 godina (N = 18) u 26. tjednu	Svi bolesnici (N = 22) u 26. tjednu
Potpuna hematološka normalizacija, n (%)	14 (78)	18 (82)
Medijan trajanja potpune hematološke normalizacije, tjedni (raspon)	35 (13; 78)	35 (13; 78)
Potpuni TMA odgovor, n (%)	11 (61)	14 (64)
Medijan trajanja potpunog TMA odgovora, tjedni (raspon) ¹	40 (13; 78)	37 (13; 78)
Status bez TMA događaja, n (%)	17 (94)	21 (96)
95% CI	NP	77; 99
Stopa intervencija zbog TMA, medijan (raspon)	NP	0,4 (0; 1,7)
Prije liječenja ekulizumabom, medijan	NP	0 (0; 1,01)
Za vrijeme liječenja ekulizumabom, medijan		
Poboljšanje eGFR ≥ 15 ml/min/1,73•m ² , n (%)	16 (89)	19 (86)
Promjena eGFR (≥ 15 ml/min/1,73•m ²) u 26 tjedana, medijan (raspon)	64 (0; 146)	58 (0; 146)
KBB poboljšanje za ≥ 1 stupnja, n (%)	14/16 (88)	17/20 (85)
Status bez PE/PI događaja, n (%)	16 (89)	20 (91)
Status bez nove dijalize, n (%)	18 (100)	22 (100)
95% CI	NP	85; 100

KBB - kronična bubrežna bolest (engl. *chronic kidney disease*, CKD)

¹ pri zaključnom datumu (12. listopada 2012.) s medijanom trajanja terapije Solirisom od 44 tjedna (raspon: od 1 doze do 88 tjedana)

Dugotrajnije liječenje Solirisom (medijan od 55 tjedana s rasponom od 1 dana do 107 tjedana) bilo je povezano s povećanom stopom klinički značajnih poboljšanja u pedijatrijskih i adolescentnih bolesnika s aHUS-om. Kada je liječenje Solirisom nastavljeno više od 26 tjedana, jedan dodatni bolesnik (68% od ukupnog broja bolesnika) postigao je potpuni TMA odgovor, a 2 dodatna bolesnika (91% od ukupnog broja bolesnika) postigla su hematološku normalizaciju. U posljednjoj procjeni, 19 od 22 bolesnika (86%) postiglo je poboljšanje u vrijednosti eGFR od ≥ 15 ml/min/1,73 m² u odnosu na početnu vrijednost. Nijednom bolesniku nije bila potrebna nova dijaliza uz Soliris.

Refraktorna generalizirana miastenija gravis

Primjena Solirisa nije bila procijenjena u pedijatrijskih bolesnika s refraktornim gMG-om. Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Soliris u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju refraktornog gMG-a (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Poremećaj iz spektra optičkog neuromijelitisa

Primjena Solirisa nije bila procijenjena u pedijatrijskih bolesnika s NMOSD-om. Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Soliris u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju NMOSD-a (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika i metabolizam lijeka

Biotransformacija

Humana protutijela se nakon endocitoze razgrađuju u stanicama retikuloendotelnoeg sustava. Ekulizumab sadrži samo prirodne aminokiseline i nema poznatih djelatnih metabolita. Humana protutijela pretežno kataboliziraju lizosomni enzimi do malih peptida i aminokiselina.

Eliminacija

Nisu provedena posebna ispitivanja da bi se procijenili jetreni, bubrežni, plućni ili gastrointestinalni putevi izlučivanja/eliminacije lijeka Soliris. Protutijela se ne izlučuju putem zdravih bubrega i isključena su iz filtracije zbog svoje veličine.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos(i)

U 40 bolesnika s PNH-om, korišten je model s jednim odjeljkom za procjenu farmakokinetičkih parametara nakon višestrukih doza. Prosječni klirens bio je $0,31 \pm 0,12$ ml/h/kg, prosječni volumen raspodjele iznosio je $110,3 \pm 17,9$ ml/kg, a prosječni poluvijek eliminacije bio je $11,3 \pm 3,4$ dana. Stanje dinamičke ravnoteže postignuto je za 4 tjedna uz režim doziranja za odrasle s PNH-om.

U bolesnika s PNH-om farmakodinamička aktivnost izravno korelira s koncentracijama ekulizumaba u serumu i održavanje najnižih razina iznad ≥ 35 mikrograma/ml rezultira u biti potpunom blokadom hemolitičke aktivnosti u većine bolesnika s PNH-om.

Druga populacijska farmakokinetička analiza sa standardnim modelom jednog odjeljka provela se pomoću farmakokinetičkih podataka za višestruke doze prikupljenima u 37 bolesnika s aHUS-om koji su primali preporučeni režim lijeka Soliris u ispitivanjima C08-002A/B i C08-003A/B. U tom modelu je klirens lijeka Soliris u tipičnog bolesnika s aHUS-om tjelesne težine 70 kg bio 0,0139 l/h, a volumen raspodjele bio je 5,6 l. Poluvijek eliminacije iznosio je 297 sati (približno 12,4 dana).

Model druge populacijske farmakokinetičke analize primijenjen je na podatke farmakokinetičke analize za višestruke doze u 22 pedijatrijska bolesnika s aHUS-om koji su u ispitivanju aHUS-a C10-003 primali preporučeni režim liječenja Solirisom. Klirens i volumen distribucije za Soliris ovise o težini, što u pedijatrijskih bolesnika stvara temelj za dozni režim prema kategorijama težine (vidjeti dio 4.2). Vrijednosti klirensa lijeka Soliris u pedijatrijskih bolesnika s aHUS-om bile su 10,4 pri tjelesnoj težini od 70 kg, 5,3 pri težini od 30 kg, i 2,2 ml/h pri težini od 10 kg, dok su odgovarajuće vrijednosti za volumen distribucije iznosile 5,23, 2,76 i 1,21 l. Poluvijek eliminacije ostao je gotovo nepromijenjen unutar raspona od 349 do 378 sati (približno 14,5 do 15,8 dana).

Klirens i poluvijek ekulizumaba također su se ocjenjivali tijekom intervencija izmjene plazme. Izmjena plazme rezultirala je sniženjem koncentracije ekulizumaba za približno 50% nakon 1 sata intervencije, a poluvijek eliminacije ekulizumaba bio je smanjen na 1,3 sata. Preporučuje se dodatno doziranje lijeka Soliris kad se primjenjuje u bolesnika s aHUS-om koji primaju infuzije plazme ili izmjenu plazme (vidjeti dio 4.2).

U svih je bolesnika s aHUS-om liječenih lijekom Soliris, kad se lijek primjenjivao u skladu s preporukama, nastupilo brzo i trajno smanjenje aktivnosti terminalnih komponenti komplementa. U bolesnika s aHUS-om farmakodinamička aktivnost izravno korelira s koncentracijama ekulizumaba u serumu i održavanje najnižih razina na približno 50 - 100 mikrograma/ml rezultira potpunom blokadom aktivnosti terminalnih komponenti komplementa u svih bolesnika s aHUS-om.

Farmakokinetički parametri opaženi u populacijama bolesnika s PNH-om, aHUS-om, refraktornim gMG-om i NMOSD-om bili su međusobno slični. Farmakodinamička aktivnost mjerena koncentracijama slobodnog C5 od $<0,5$ $\mu\text{g/ml}$ korelira s gotovo potpunom blokadom aktivnosti terminalnih komponenti komplementa u bolesnika s PNH-om, aHUS-om, refraktornim gMG-om i NMOSD-om.

Posebne populacije

Nisu provedena ispitivanja isključivo radi procjene farmakokinetike Solirisa u posebnih populacija bolesnika razgraničenih po spolu, rasi, dobi (gerijatrijski bolesnici) ili prisutnosti oštećenja funkcije bubrega ili jetre. Populacijska farmakokinetička analiza provedena na podacima prikupljenim u ispitivanjima bolesnika s PNH-om, aHUS-om, gMG-om i NMOSD-om pokazala je da spol, rasna pripadnost, dob (gerijatrijski bolesnici) ili prisutnost oštećenja funkcije bubrega ili jetre ne utječu na farmakokinetiku ekulizumaba. Značajna kovarijata bila je tjelesna težina, pri čemu je rezultat bio manji klirens ekulizumaba u pedijatrijskih bolesnika što je zahtijevalo doziranje na temelju tjelesne težine u pedijatrijskih bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika ekulizumaba procijenjena je u ispitivanju M07-005 u pedijatrijskih bolesnika s PNH-om (u dobi od 11 do manje od 18 godina) i u ispitivanjima C08-002, C08-003, C09-001r i C10-003 u pedijatrijskih bolesnika s aHUS-om (u dobi od 2 mjeseca do manje od 18 godina) s režimom doziranja na temelju tjelesne težine.

Težina je bila značajna kovarijata koja je u adolescentnih bolesnika s PNH-om rezultirala nižim klirensom ekulizumaba od 0,0105 l/h. Doziranje u pedijatrijskih bolesnika težine <40 kg temeljilo se na onom primjenjivanom u pedijatrijskih bolesnika s aHUS-om.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Specifičnost ekulizumaba za C5 u ljudskom serumu procijenjena je u dva *in vitro* ispitivanja.

Križna reaktivnost tkiva na ekulizumab ocijenjena je procjenom vezanja za panel s 38 humanih tkiva. Ekspresija C5 na ljudskim tkivima na panelu u tom ispitivanju sukladna je objavljenim radovima o ekspresiji C5, jer je C5 je nađen u glatkom mišićju, poprečnoprugastom mišićju i epitelu proksimalnih tubula bubrega. Nije primijećena neočekivana križna reaktivnost tkiva.

Nisu provedena ispitivanja utjecaja ekulizumaba na reprodukciju u životinja zbog nepostojanja farmakološke aktivnosti u drugih vrsta osim ljudi.

U ispitivanju toksičnosti u trajanju od 26 tjedana provedenom u miševa sa zamjenskim protutijelom na mišji C5, liječenje nije utjecalo niti na jedan od ispitivanih parametara toksičnosti. Hemolitička aktivnost tijekom trajanja ispitivanja bila je učinkovito blokirana i u mužjaka i u ženki miša.

Nisu primijećeni jasni učinci povezani s liječenjem niti nuspojave u ispitivanjima reproduktivne toksičnosti na miševima pomoću zamjenskog inhibicijskog protutijela na terminalne komponente komplekta, koje je upotrijebljeno za procjenu sigurnosti blokade C5 za reprodukciju. Ta su ispitivanja uključila procjenu plodnosti i ranog embrionalnog razvoja, razvojne toksičnosti i prenatalnog i postnatalnog razvoja.

Kad je majka bila izložena protutijelu tijekom organogeneze, primijećena su dva slučaja retinalne displazije i jedan slučaj umbilikalne hernije u 230 potomaka majki izloženih višim dozama protutijela (približno 4 puta većima od maksimalne preporučene doze lijeka Soliris u ljudi, na temelju usporedbe tjelesne težine); međutim, izloženost nije povećala gubitak fetusa ili neonatalnu smrtnost.

Nisu provedena ispitivanja na životinjama kako bi se procijenio genotoksični i kancerogeni potencijal ekulizumaba.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev dihidrogenfosfat
natrijev hidrogenfosfat
natrijev klorid
polisorbat 80
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

30 mjeseci

Nakon razrjeđivanja, lijek se mora odmah primijeniti. Međutim, dokazana kemijska i fizikalna stabilnost lijeka je 24 sata na temperaturi od 2 °C – 8 °C.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Bočice lijeka Soliris u originalnom pakiranju mogu se izvaditi iz hladnjaka **samo jednokratno na najviše 3 dana**. Na kraju tog razdoblja lijek se može vratiti u hladnjak.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica s 30 ml koncentrata (staklo tipa I) s čepom (butil, silikonizirani) i zatvaračem (aluminij) s flip-off kapicom (polipropilen).

Veličina pakiranja od jedne bočice.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Prije primjene otopinu lijeka Soliris treba vizualno pregledati da ne sadrži čestice i da nije promijenila boju.

Upute:

Rekonstituciju i razrjeđivanje treba provesti u skladu s pravilima dobre prakse, osobito s obzirom na asepsu.

Izvucite ukupnu količinu lijeka Soliris iz bočice (bočica) pomoću sterilne igle.

Prenesite preporučenu dozu u infuzijsku vrećicu.

Razrijedite Soliris do konačne koncentracije od 5 mg/ml dodavanjem u infuzijsku vrećicu 0,9%-tne otopine natrijevog klorida za injekciju (9 mg/ml), 0,45%-tne otopine natrijevog klorida za injekciju (4,5 mg/ml) ili 5%-tne otopine glukoze u vodi, kao otapala.

Konačni volumen razrijeđene otopine od 5 mg/ml iznosi 60 ml za doze od 300 mg, 120 ml za doze od 600 mg, 180 ml za doze od 900 mg i 240 ml za doze od 1200 mg. Otopina mora biti bistra i bezbojna.

Lagano protresite infuzijsku vrećicu koja sadrži razrijeđenu otopinu kako biste bili sigurni da se lijek dobro pomiješao s otapalom.

Razrijeđenu otopinu prije primjene treba pustiti da se ugrije na sobnu temperaturu izlaganjem zraku okoline.

Sav neiskorišteni lijek preostao u bočici bacite, jer ne sadrži konzervanse.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/07/393/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 20. lipnja 2007.

Datum posljednje obnove odobrenja: 18. lipnja 2012.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Datum:

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

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

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

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

Naziv i adresa proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

Almac Pharma Services
22 Seagoe Industrial Estate
Craigavon BT63 5QD
Ujedinjeno Kraljevstvo

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

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

• Dodatne mjere minimizacije rizika

Nositelj odobrenja detaljno će dogovoriti kontrolirani sustav distribucije lijeka i edukacijske materijale, uključujući i karticu za bolesnika sa sigurnosnim podacima, sa svim nacionalnim nadležnim tijelima i taj će program morati provesti na nacionalnoj razini kako bi osigurao sljedeće:

1. da svi zdravstveni radnici koji bi mogli propisivati ekulizumab dobiju odgovarajući edukacijski materijal
2. da svi bolesnici koji se liječe ekulizumabom dobiju karticu za bolesnika sa sigurnosnim podacima
3. da će se lijek moći distribuirati samo nakon pismene potvrde da je bolesnik primio ili da će primiti meningokokno cjepivo i/ili antibiotsku profilaksu
4. da se liječnicima koji propisuju lijek šalju podsjetnici za cijepljenje.

Edukacijski materijal treba dogovoriti s nacionalnim nadležnim tijelom a mora sadržavati sljedeće:

- sažetak opisa svojstava lijeka
- upute liječnicima za propisivanje lijeka
- uputu o lijeku
- brošure s informacijama za bolesnika/roditelje
- karticu za bolesnika sa sigurnosnim podacima.

Upute liječnicima za propisivanje lijeka trebaju se odnositi na pojedinu indikaciju i sadržavati sljedeće ključne poruke:

- Liječenje ekulizumabom povećava rizik od teške infekcije i sepse, osobito onih koje uzrokuju *Neisseria meningitidis* i druge bakterije roda *Neisseria*, uključujući diseminiranu gonoreju.
- Svi bolesnici moraju biti pod nadzorom zbog znakova meningokokne infekcije.
- Bolesnici trebaju biti cijepljeni protiv bakterije *Neisseria meningitidis* dva tjedna prije primanja ekulizumaba i/ili primiti antibiotsku profilaksu.
- Djeca moraju biti cijepljena protiv pneumokoka i bakterije *Haemophilus influenzae* prije liječenja ekulizumabom.
- Za bolesnike liječene ekulizumabom postoji značajan rizik od infekcije plijesnima iz roda *Aspergillus*. Zdravstvenim radnicima treba savjetovati da provjere postoje li čimbenici rizika i znakovi i simptomi infekcije plijesnima iz roda *Aspergillus*. Potrebno je dati praktičan savjet kako bi se umanjio taj rizik.
- Rizik od reakcija na infuziju uključujući anafilaksiju i savjet o nadzoru bolesnika nakon infuzije.

- Rizik od razvoja protutijela na ekulizumab.
- Rizik od ozbiljne hemolize nakon prekida ekulizumaba i odgođene primjene, kriteriji za to, neophodan nadzor nakon liječenja i predloženo liječenje (samo za paroksizmalnu noćnu hemoglobinuriju).
- Rizik od teških komplikacija trombotične mikroangiopatije nakon prekida ekulizumaba i odgađanja primjene, znakovi, simptomi, nadzor i liječenje (samo atipični hemolitičko-uremijski sindrom).
- Rizik od znatne egzacerbacije bolesti ili relapsa nakon prekida primjene ekulizumaba (refraktorni gMG).
- Potreba da se bolesnicima/njegovateljima objasni i da se osigura da razumiju:
 - rizike liječenja ekulizumabom
 - znakove i simptome sepse/teške infekcije i što poduzeti
 - upute za bolesnike/njegovatelje i sadržaj tih uputa
 - potrebu da bolesnik sa sobom nosi karticu za bolesnika sa sigurnosnim podacima i da obavijesti svakog zdravstvenog radnika da prima terapiju ekulizumabom
 - zahtjev da budu cijepljeni/da uzimaju antibiotsku profilaksu
 - upis u registre.
- Podaci o registrima oboljelih od paroksizmalne noćne hemoglobinurije i atipičnog hemolitičko-uremijskog sindroma te kako upisati bolesnike.

Upute za bolesnike/roditelje trebaju se odnositi na pojedinu indikaciju i sadržavati sljedeće ključne poruke:

- Liječenje ekulizumabom povećava rizik od teške infekcije, osobito one koju uzrokuju *Neisseria meningitidis* i druge bakterije roda *Neisseria*, uključujući diseminiranu gonoreju.
- Znakovi i simptomi teške infekcije i potreba da se dobije hitna liječnička pomoć.
- Kartica za bolesnika sa sigurnosnim podacima i potreba da je bolesnik nosi sa sobom i obavijesti svakog zdravstvenog radnika da se liječi ekulizumabom.
- Važnost cijepljenja protiv meningokoka prije liječenja ekulizumabom i/ili primanja antibiotske profilakse.
- Potreba da djeca budu cijepljena protiv pneumokoka i bakterije *Haemophilus influenzae* prije liječenja ekulizumabom.
- Rizik od reakcija na infuziju ekulizumaba, uključujući anafilaksiju, i potreba kliničkog nadzora nakon infuzije.
- Rizik od teških komplikacija trombotične mikroangiopatije (kod aHUS-a) nakon prekida/odgode primjene ekulizumaba, njihovi znakovi i simptomi te preporuke da se potraži savjet nadležnog liječnika prije prekida/odgode primjene ekulizumaba.
- Rizik od ozbiljne hemolize (kod PNH-a) nakon prekida/odgode primjene ekulizumaba, njezini znakovi i simptomi te preporuka da se potraži savjet nadležnog liječnika prije prekida/odgode primjene ekulizumaba.
- Rizik od znatne egzacerbacije bolesti ili relapsa (kod refraktornog gMG-a) nakon prekida/odgode primjene ekulizumaba te preporuka da se potraži savjet nadležnog liječnika prije prekida/odgode primjene ekulizumaba.
- Upis u registre oboljelih od paroksizmalne noćne hemoglobinurije i atipičnog hemolitičko-uremijskog sindroma.

U kartici za bolesnika sa sigurnosnim podacima mora biti navedeno sljedeće:

- Znakovi i simptomi infekcije i sepse.
- Upozorenje da se odmah potraži liječnička pomoć ako su prisutni gore navedeni znakovi i simptomi.
- Navod da bolesnik prima ekulizumab.
- Podaci kome se zdravstveni radnik može obratiti za dodatne informacije.

*Nositelj odobrenja će svake godine poslati liječnicima koji propisuju ekulizumab ili ljekarnicima koji ga izdaju, podsjetnik da provjere postoji li potreba da se bolesnici koji primaju ekulizumab (ponovno) cijepi protiv bakterije *Neisseria meningitidis*.*

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Označivanje na kutiji

1. NAZIV LIJEKA

Soliris 300 mg koncentrat za otopinu za infuziju
ekulizumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica od 30 ml sadrži 300 mg ekulizumaba (10 mg/ml)

Ekulizumab je humanizirano monoklonsko IgG_{2/4k} protutijelo proizvedeno na staničnoj liniji NS0 tehnologijom rekombinantne DNA.

Nakon razrjeđivanja, konačna koncentracija otopine koja će se dati infuzijom je 5 mg/ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Natrijev klorid, natrijev hidrogenfosfat, natrijev dihidrogenfosfat, polisorbit 80 i voda za injekcije.

Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju
1 bočica od 30 ml (10 mg/ml)

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku primjenu.
Mora se razrijediti prije primjene.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:
Nakon razrjeđivanja, lijek treba primijeniti u roku od 24 sata.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).
Ne zamrzavati.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet:
Alexion Europe SAS
103-105 rue Anatole France
92300 Levallois-Perret
Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/07/393/001

13. BROJ SERIJE

Broj serije:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

Bočica od stakla tipa I za jednokratnu uporabu

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Soliris 300 mg koncentrat za otopinu za infuziju
ekulizumab
Za intravensku primjenu.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Razrijediti prije primjene.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

30 ml (10 mg/ml)

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Soliris 300 mg koncentrat za otopinu za infuziju ekulizumab

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Soliris i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Soliris
3. Kako primjenjivati Soliris
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Soliris
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Soliris i za što se koristi

Što je Soliris

Soliris sadrži djelatnu tvar ekulizumab i pripada skupini lijekova koji se zovu monoklonska protutijela. Ekulizumab se veže za određene proteine u tijelu koji uzrokuju upalu i inhibira ih te tako sprječava sustave Vašeg tijela da napadaju i uništavaju osjetljive krvne stanice, bubrege, mišiće ili očne živce i leđnu moždinu.

Za što se Soliris koristi

Paroksizmalna noćna hemoglobinurija

Soliris se koristi za liječenje djece i odraslih bolesnika s određenom vrstom bolesti koja zahvaća krv i zove se paroksizmalna noćna hemoglobinurija (PNH). Crvene krvne stanice bolesnika s paroksizmalnom noćnom hemoglobinurijom mogu biti uništene, što može dovesti do sniženog broja crvenih krvnih stanica (anemije), umora, otežanog funkcioniranja, bolova, tamne boje mokraće, nedostatka zraka i stvaranja krvnih ugrušaka. Ekulizumab može blokirati upalni odgovor organizma i njegovu sposobnost da napada i uništava vlastite osjetljive PNH krvne stanice.

Atipični hemolitičko-uremijski sindrom

Soliris se također koristi za liječenje djece i odraslih bolesnika s određenom vrstom bolesti koja zahvaća krv i bubrege, a zove se atipični hemolitičko-uremijski sindrom (aHUS). U bolesnika s atipičnim hemolitičko-uremijskim sindromom može doći do upalom posredovanog oštećenja bubrega i krvnih stanica, uključujući krvne pločice, što može dovesti do sniženog broja krvnih stanica (trombocitopenije i anemije), slabljenja ili gubitka funkcije bubrega, stvaranja krvnih ugrušaka, umora i otežanog funkcioniranja. Ekulizumab može blokirati upalni odgovor organizma i njegovu sposobnost da napada i uništava vlastite osjetljive stanice krvi i bubrega.

Refraktorna generalizirana miastenija gravis

Soliris se također primjenjuje za liječenje odraslih bolesnika s određenom vrstom bolesti koja zahvaća mišiće, a naziva se generalizirana miastenija gravis. U bolesnika s tom bolešću, imunosni sustav može napasti i oštetiti mišiće, što dovodi do teške mišićne slabosti, narušene pokretljivosti, nedostatka zraka, izrazitog umora, rizika od aspiracije te izrazito narušene sposobnosti za svakodnevni život. Soliris može blokirati upalnu reakciju tijela i sposobnost tijela da napada i uništava vlastite mišiće, te tako poboljšava stezanje mišića, smanjuje simptome bolesti te utjecaj bolesti na svakodnevni život. Soliris

je posebice namijenjen bolesnicima u kojih su se simptomi zadržali unatoč liječenju drugim postojećim terapijama protiv miastenije gravis.

Poremećaji iz spektra optičkog neuromijelitisa

Soliris se također primjenjuje za liječenje odraslih bolesnika s određenom vrstom bolesti koja pretežno zahvaća očne mišiće i leđnu moždinu, a naziva se poremećaj iz spektra optičkog neuromijelitisa. U bolesnika s tom bolešću, imunološki sustav napada očni živac i leđnu moždinu, što može dovesti do sljepoće u jednom ili oba oka, slabosti ili paralize nogu ili ruku, bolnih grčeva, gubitka osjeta i značajno narušenih svakodnevnih aktivnosti. Soliris može blokirati upalnu reakciju tijela i sposobnost tijela da napada i uništava vlastite očne živce i leđnu moždinu, te tako smanjuje simptome bolesti te utjecaj bolesti na svakodnevni život.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Soliris

Nemojte primati Soliris

- ako ste alergični na ekulizumab, proteine izvedene iz mišjih pripravaka, druga monoklonska protutijela ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6);
- ako niste cijepljeni protiv meningokokne infekcije, osim ako uzimate antibiotike za smanjenje rizika od meningokokne infekcije do 2 tjedna nakon što ste bili cijepljeni;
- ako imate meningokoknu infekciju.

Upozorenja i mjere opreza

Upozorenje zbog meningokokne i drugih infekcija uzrokovanih bakterijama roda *Neisseria*

Liječenje lijekom Soliris može oslabiti Vašu prirodnu otpornost na infekcije, osobito protiv određenih organizama koji uzrokuju meningokoknu infekciju (tešku infekciju moždanih ovojnica i sepsu) i drugih bakterija roda *Neisseria* koje uzrokuju infekcije uključujući diseminiranu gonoreju.

Obratite se svom liječniku prije nego što primite Soliris kako biste bili sigurni da ćete biti cijepljeni protiv bakterije *Neisseria meningitidis*, mikroorganizma koji uzrokuje meningokoknu infekciju, najmanje 2 tjedna prije početka liječenja ili da ćete uzimati antibiotike koji smanjuju rizik od meningokokne infekcije do 2 tjedna nakon što ste bili cijepljeni. Pazite da se cijepite protiv meningokoka na vrijeme. Također trebate znati da cijepljenje ne mora spriječiti ovu vrstu infekcije. U skladu s nacionalnim preporukama, liječnik može razmotriti i dopunske mjere sprječavanja infekcije.

Ako kod Vas postoji rizik od gonoreje, potražite savjet liječnika ili ljekarnika prije nego što primite ovaj lijek.

Simptomi meningokokne infekcije

Budući da je važno brzo postaviti dijagnozu i liječiti određene infekcije u bolesnika koji primaju Soliris, dobit ćete karticu koju morate nositi sa sobom i na kojoj su navedeni specifični početni simptomi. Kartica se zove „kartica za bolesnika sa sigurnosnim podacima“.

Ako osjetite neki od sljedećih simptoma, trebate o tome odmah obavijestiti svog liječnika:

- glavobolja s mučninom ili povraćanjem
- glavobolja s ukočenim vratom ili leđima
- vrućica
- osip
- smetenost
- jaki bolovi u mišićima uz simptome slične gripi
- osjetljivost na svjetlo.

Liječenje meningokokne infekcije na putovanju

Ako putujete u područja gdje nećete moći stupiti u kontakt sa svojim liječnikom ili gdje privremeno nećete moći dobiti medicinsku pomoć, liječnik Vam može propisati, kao mjeru prevencije, recept za

antibiotik koji djeluje protiv bakterije *Neisseria meningitidis* i koji ćete nositi sa sobom. Ako osjetite neki od gore navedenih simptoma, morate uzeti antibiotik kako je propisano. Obavezno morate što prije posjetiti liječnika, čak i ako se počnete bolje osjećati nakon što ste uzeli antibiotik.

Infekcije

Prije nego što počnete liječenje Solirisom obavijestite liječnika ako imate ikakvu infekciju.

Alergijske reakcije

Soliris sadrži proteine, a proteini u nekih ljudi mogu uzrokovati alergijske reakcije.

Djeca i adolescenti

Bolesnici u dobi manjoj od 18 godina moraju biti cijepljeni protiv bakterije *Haemophilus influenzae* i pneumokoknih infekcija.

Starije osobe

Nisu potrebne posebne mjere opreza tijekom liječenja bolesnika u dobi od 65 i više godina.

Drugi lijekovi i Soliris

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Žene reproduktivne dobi

U žena koje mogu zatrudnjeti potrebno je razmotriti upotrebu učinkovite kontracepcije tijekom liječenja i do 5 mjeseci nakon liječenja.

Trudnoća/dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Soliris ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Soliris sadrži natrij

Nakon što se razrijedi otopinom natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%) za injekciju, ovaj lijek sadrži 0,88 g natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) u 240 ml pri najvećoj dozi. To odgovara 44 % preporučenog maksimalnog dnevnog unosa soli za odraslu osobu. Ovo biste trebali uzeti u obzir ako ste na dijeti s kontroliranim unosom soli.

Nakon što se razrijedi otopinom natrijevog klorida 4,5 mg/ml (0,45%) za injekciju, ovaj lijek sadrži 0,67 g natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) u 240 ml pri najvećoj dozi. To odgovara 33,5 % preporučenog maksimalnog dnevnog unosa soli za odraslu osobu. Ovo biste trebali uzeti u obzir ako ste na dijeti s kontroliranim unosom soli.

3. Kako primjenjivati Soliris

Najmanje 2 tjedna prije nego što se počnete liječiti lijekom Soliris, liječnik će Vas cijepiti protiv meningokokne infekcije, ako već prije niste bili cijepljeni ili ako je od cijepljenja prošlo previše vremena. Ako je Vaše dijete mlađe od dobi prikladne za cijepljenje ili ako Vi niste cijepljeni barem 2 tjedna prije početka liječenja lijekom Soliris, liječnik će Vam propisati antibiotike kako bi se smanjio rizik od infekcije, a uzimat ćete ih tijekom 2 tjedna od obavljenog cijepljenja.

Ako je Vaše dijete mlađe od 18 godina, liječnik će ga cijepiti protiv bakterije *Haemophilus influenzae* i pneumokoknih infekcija sukladno nacionalnim smjernicama o cijepljenju pojedine dobne skupine.

Upute za ispravnu primjenu

Terapiju će Vam davati liječnik ili neki drugi zdravstveni radnik infuzijom razrijeđene otopine lijeka Soliris u bočici, koji će se primjenjivati infuzijom iz infuzijske vrećice kroz cjevčicu izravno u venu. Preporučuje se da početak liječenja, koji se zove početna faza, traje 4 tjedna, nakon čega slijedi faza održavanja.

Ako primete ovaj lijek za liječenje paroksizmalne noćne hemoglobinurije

Za odrasle:

- **Početna faza:**
Svakog tjedna tijekom prva četiri tjedna liječnik će Vam dati intravensku infuziju razrijeđenog lijeka Soliris. Jedna infuzija sadržavat će dozu od 600 mg (2 bočice od 30 ml) i trajat će 25 - 45 minuta (35 minuta ± 10 minuta).
- **Faza održavanja:**
 - U petom tjednu, liječnik će Vam primijeniti intravensku infuziju razrijeđenog lijeka Soliris u dozi od 900 mg (3 bočice od 30 ml) u trajanju od 25 – 45 minuta (35 minuta ± 10 minuta).
 - Nakon petog tjedna, liječnik će Vam davati 900 mg razrijeđenog lijeka Soliris svaka dva tjedna kao dugoročno liječenje.

Ako primete ovaj lijek za liječenje atipičnog hemolitičko-uremijskog sindroma, refraktorne generalizirane miastenije gravis ili poremećaja iz spektra optičkog neuromijelitisa:

Za odrasle:

- **Početna faza:**
Svakog tjedna tijekom prva četiri tjedna, liječnik će Vam dati intravensku infuziju razrijeđenog lijeka Soliris. Svaka infuzija sadržavat će dozu od 900 mg (3 bočice od 30 ml) i trajat će 25 - 45 minuta (35 minuta ± 10 minuta).
- **Faza održavanja:**
 - U petom tjednu liječnik će Vam dati intravensku infuziju razrijeđenog lijeka Soliris u dozi od 1200 mg (4 bočice od 30 ml) u trajanju od 25 – 45 minuta (35 minuta ± 10 minuta).
 - Nakon petog tjedna, liječnik će Vam davati 1200 mg razrijeđenog lijeka Soliris svaka dva tjedna kao dugoročno liječenje.

Djeca i adolescenti s paroksizmalnom noćnom hemoglobinurijom ili atipičnim hemolitičko-uremijskim sindromom težine 40 kg i više, liječe se dozama kao i odrasli bolesnici.

Djeca i adolescenti s paroksizmalnom noćnom hemoglobinurijom ili atipičnim hemolitičko-uremijskim sindromom kojima je tjelesna težina manja od 40 kg, trebaju manju dozu na temelju svoje tjelesne težine. Dozu će izračunati liječnik.

Za djecu i adolescente s paroksizmalnom noćnom hemoglobinurijom ili atipičnim hemolitičko-uremijskim sindromom u dobi manjoj od 18 godina:

Tjelesna težina	Početna faza	Faza održavanja
30 do <40 kg	600 mg tjedno x 2	900 mg u 3. tjednu; potom 900 mg svaka 2 tjedna
20 do <30 kg	600 mg tjedno x 2	600 mg u 3. tjednu; potom 600 mg svaka 2 tjedna
10 do <20 kg	600 mg tjedno x 1	300 mg u 2. tjednu; potom 300 mg svaka 2 tjedna
5 do <10 kg	300 mg tjedno x 1	300 mg u 2. tjednu; potom 300 mg svaka 3 tjedna

Osobe koje se liječe izmjenom plazme mogu primiti dodatne doze lijeka Soliris.

Nakon svake infuzije, bit ćete pod nadzorom otprilike jedan sat. Morate se pažljivo pridržavati uputa liječnika.

Ako primite više lijeka Soliris nego što ste trebali

Ako sumnjate da ste slučajno primili veću dozu lijeka Soliris nego što je propisana, obratite se liječniku za savjet.

Ako ste zaboravili doći na zakazani dogovor za primanje lijeka Soliris

Ako ste zaboravili na zakazani dogovor, odmah se obratite liječniku za savjet i pročitajte sljedeći odjeljak „Ako prestanete primati Soliris“.

Ako prestanete primati Soliris za liječenje paroksizmalne noćne hemoglobinurije

Prekid ili prestanak liječenja lijekom Soliris može prouzročiti brz povratak još težih simptoma paroksizmalne noćne hemoglobinurije. Liječnik će razgovarati s Vama o mogućim nuspojavama i objasniti rizike. Liječnik će Vas htjeti pomno nadzirati najmanje 8 tjedana.

Rizici prekida primanja lijeka Soliris uključuju povećano razaranje crvenih krvnih stanica, što može prouzročiti:

- značajno smanjenje broja crvenih krvnih stanica (anemiju)
- smetenost ili promjenu razine budnosti
- bol u prsištu ili anginu pektoris
- povećanje razine kreatinina u serumu (tegobe s bubrežima) ili
- trombozu (zgrušavanje krvi).

Ako imate neki od ovih simptoma, obratite se liječniku.

Ako prestanete primati Soliris za liječenje atipičnog hemolitičko-uremijskog sindroma

Prekid ili završetak liječenja lijekom Soliris može prouzročiti povratak simptoma atipičnog hemolitičko-uremijskog sindroma. Liječnik će Vas upoznati s mogućim nuspojavama i objasniti rizike. Liječnik će Vas htjeti pomno nadzirati.

Rizici prekida primanja lijeka Soliris uključuju povećanu upalu krvnih pločica, što može prouzročiti:

- značajno smanjenje broja krvnih pločica (trombocitopeniju)
- značajno povećano razaranje crvenih krvnih stanica
- smanjeno mokrenje (tegobe s bubrežima)
- povećanje razine kreatinina u serumu (tegobe s bubrežima)
- smetenost ili promjenu razine budnosti
- bol u prsištu ili anginu pektoris
- nedostatak daha ili
- trombozu (zgrušavanje krvi).

Ako imate neki od ovih simptoma, obratite se liječniku.

Ako prestanete primati Soliris za liječenje refraktorne generalizirane miastenije gravis

Prekid ili prestanak liječenja lijekom Soliris može prouzročiti povratak simptoma generalizirane miastenije gravis. Obratite se liječniku prije nego što prestanete primati Soliris. Liječnik će Vas upoznati s mogućim nuspojavama i objasniti rizike. Liječnik će Vas htjeti pomno nadzirati.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

Ako prestanete primati Soliris za liječenje poremećaja iz spektra optičkog neuromijelitisa

Privremeni prekid ili trajan prestanak liječenja lijekom Soliris može prouzročiti pogoršanje i povratak simptoma optičkog neuromijelitisa. Obratite se liječniku prije nego što prestanete primati Soliris. Liječnik će Vas upoznati s mogućim nuspojavama i objasniti rizike. Liječnik će Vas htjeti pomno nadzirati.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Nuspojave izazvane lijekom Soliris obično su blage ili umjerene. Liječnik će Vas upoznati s mogućim nuspojavama i objasniti rizike i koristi lijeka Soliris prije početka liječenja.

Najozbiljnija nuspojava bila je meningokokna sepsa.

Ako osjetite bilo koji od simptoma meningokokne infekcije (pogledajte dio 2, Upozorenje zbog meningokokne i drugih infekcija uzrokovanih bakterijama roda *Neisseria*), morate odmah obavijestiti liječnika.

Ako niste sigurni što znače nuspojave navedene ispod, zamolite liječnika da Vam objasni.

Vrlo često: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba: glavobolja

Često: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba:

- infekcija pluća (pneumonija), obična prehlada (nazofaringitis), infekcija mokraćnog sustava (infekcija mokraćnih puteva)
- nizak broj bijelih krvnih stanica (leukopenija), smanjeni broj crvenih krvnih stanica zbog čega koža može izgledati blijeda i što može prouzročiti slabost ili nedostatak zraka
- nemogućnost spavanja
- omaglica, promjena osjeta okusa (disgeuzija)
- visok krvni tlak
- infekcija gornjih dišnih puteva, kašalj, grlobolja (orofaringealni bol), bronhitis, herpes na usnama (herpes simpleks)
- proljev, povraćanje, mučnina, bol u trbuhu, osip, gubitak kose (alopecija), svrbež kože (pruritus)
- bol u zglobovima (ruke i noge)
- vrućica (pireksija), zimica, osjećaj umora (umor), bolest nalik gripi.

Manje često: mogu se javiti u do 1 na 100 osoba:

- teška infekcija (meningokokna infekcija), sepsa, septički šok, virusna infekcija, infekcija donjih dišnih puteva, želučana gripa (gastrointestinalna infekcija), upala mokraćnog mjehura (cistitis)
- infekcija, gljivična infekcija, nakupljanje gnoja (apsces), infekcije kože (celulitis), gripa (influenca), sinusitis, infekcija zuba (apsces)
- relativno mali broj krvnih pločica u krvi (trombocitopenija), niska razina jedne vrste bijelih krvnih stanica koje se zovu limfociti (limfopenija), osjećaj lupanja srca
- ozbiljna alergijska reakcija koja uzrokuje otežano disanje ili omaglicu (anafilaktička reakcija), preosjetljivost
- gubitak apetita
- depresija, tjeskoba, nagle promjene raspoloženja
- trnci u dijelu tijela (parestezija), drhtanje
- zamagljen vid
- zvonjenje u ušima, vrtoglavica
- iznenadni i brzi nastanak vrlo visokog krvnog tlaka, nizak krvni tlak, navale vrućine, poremećaj vena
- otežano disanje (dispneja), krvarenje iz nosa, začepljen nos (kongestija nosa), nadraženosť grla, curenje nosa (rinoreja)
- upala potrbušnice (tkiva koje oblaže većinu trbušnih organa), zatvor, nelagoda u trbuhu nakon obroka (dispepsija), nadimanje trbuha
- koprivnjača, crvenilo kože, suha koža, crvene ili ljubičaste mrlje pod kožom, pojačano znojenje
- grčevi u mišićima, bolovi u mišićima, bol u leđima i vratu, bol u kostima, oticanje zglobova, bol u udovima (ruke i noge)
- poremećaj bubrega, poteškoće ili bol pri mokrenju (dizurija), krv u mokraći
- spontana erekcija

- oticanje (edem), nelagoda u prsištu, osjećaj slabosti (astenija), bol u prsištu, bol na mjestu primjene infuzije, zimica
- povećanje jetrenih enzima, smanjenje udjela krvnog volumena koji pripada crvenim krvnim stanicama, smanjenje koncentracije proteina koji prenosi kisik u crvenim krvnim stanicama
- reakcija povezana s infuzijom.

Rijetko: mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba:

- gljivična infekcija (infekcija plijesnima iz roda *Aspergillus*), infekcija zglobova (bakterijski artritis), infekcija bakterijom *Haemophilus influenzae*, infekcija desni, impetigo, bakterijska spolno prenosiva bolest (gonoreja)
- tumor kože (melanom), poremećaj koštane srži
- raspadanje crvenih krvnih stanica (hemoliza), sljepljivanje stanica, abnormalnosti faktora zgrušavanja, abnormalno zgrušavanje krvi
- bolest pretjerano aktivne štitne žlijezde (Basedowljeva bolest)
- poremećaj spavanja, abnormalni snovi
- nesvjestica
- nadraženosť oka
- modrica
- neuobičajeno vraćanje hrane iz želuca, bol u desnim
- žuta boja kože i/ili bjeloočnica (žutica)
- upala kože, poremećaj boje kože,
- grč mišića usta
- menstrualni poremećaj
- abnormalno istjecanje lijeka iz vene za vrijeme infuzije, neuobičajen osjećaj na mjestu infuzije, osjećaj vrućine.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Soliris

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji iza oznake „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Bočice lijeka Soliris u originalnom pakiranju mogu se izvaditi iz hladnjaka **samo jednokratno na najviše 3 dana**. Na kraju tog razdoblja lijek se može vratiti u hladnjak.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nakon razrjeđivanja, lijek treba primijeniti u roku od 24 sata.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Soliris sadrži

- Djelatna tvar je ekulizumab (300 mg/30 ml u bočici što odgovara 10 mg/ml).
 - Drugi sastojci su:
 - natrijev dihidrogenfosfat
 - natrijev hidrogenfosfat
 - natrijev klorid
 - polisorbat 80 (biljnog porijekla)
- Otapalo: voda za injekcije

Kako Soliris izgleda i sadržaj pakiranja

Soliris je koncentrat za otopinu za infuziju (30 ml u bočici – veličina pakiranja: 1).
Soliris je bistra i bezbojna otopina.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

Almac Pharma Service
22 Seagoe Industrial Estate
Craigavon BT63 5QD
Ujedinjeno Kraljevstvo

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u .

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.

Upute za primjenu za zdravstvene radnike koji rukuju lijekom Soliris

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

1 - Kako se Soliris isporučuje?

Jedna bočica lijeka Soliris sadrži 300 mg djelatne tvari u 30 ml otopine lijeka.

2 - Prije primjene

Rekonstituciju i razrjeđivanje treba provesti u skladu s pravilima dobre prakse, osobito s obzirom na asepsu.

Soliris treba pripremiti za primjenu za to osposobljen zdravstveni radnik koristeći aseptičku tehniku.

- Pregledajte otopinu lijeka Soliris da ne sadrži čestice i da nije promijenila boju.
- Izvucite potrebnu količinu lijeka Soliris iz bočice (bočica) pomoću sterilne štrcaljke.
- Prenesite preporučenu dozu u infuzijsku vrećicu.
- Razrijedite Soliris do konačne koncentracije od 5 mg/ml (početna koncentracija podijeljena s 2) dodavanjem odgovarajuće količine otapala u infuzijsku vrećicu. Za doze od 300 mg, upotrijebite 30 ml lijeka Soliris (10 mg/ml) i dodajte 30 ml otapala. Za doze od 600 mg, upotrijebite 60 ml lijeka Soliris i dodajte 60 ml otapala. Za doze od 900 mg upotrijebite 90 ml lijeka Soliris i dodajte 90 ml otapala. Za doze od 1200 mg upotrijebite 120 ml lijeka Soliris i dodajte 120 ml otapala. Konačni volumen od 5 mg/ml razrijeđene otopine lijeka Soliris iznosi 60 ml za dozu od 300 mg, 120 ml za dozu od 600 mg, 180 ml za dozu od 900 mg ili 240 ml za dozu od 1200 mg.
- Otapala su 0,9%-tna otopina natrijevog klorida za injekciju (9 mg/ml), 0,45%-tna otopina natrijevog klorida za injekciju (4,5 mg/ml) ili 5%-tna glukoza u vodi.
- Lagano protresite infuzijsku vrećicu koja sadrži razrijeđenu otopinu lijeka Soliris kako bi se sadržaj lijeka temeljito pomiješao s otapalom.
- Razrijeđenu otopinu treba pustiti da se ugrije na sobnu temperaturu [18 – 25 °C] prije primjene izlaganjem zraku okoline.
- Razrijeđena otopina ne smije se zagrijavati u mikrovalnoj pećnici niti pomoću ikakvog drugog izvora topline osim sobne temperature.
- Bacite neiskorišteni dio lijeka u bočici, jer ne sadrži konzervanse.
- Razrijeđena otopina lijeka Soliris može se čuvati na temperaturi od 2 °C do 8 °C do 24 sata prije primjene.

3 - Primjena

- Nemojte primijeniti Soliris kao brzu intravensku ili bolus injekciju.
- Soliris se smije primijeniti samo intravenskom infuzijom.
- Razrijeđenu otopinu lijeka Soliris treba primijeniti intravenskom infuzijom u trajanju od 25 do 45 minuta (35 minuta ± 10 minuta) u odraslih i od 1 do 4 sata u pedijatrijskih bolesnika mlađih od 18 godina, običnom infuzijom, pomoću pumpe tipa štrcaljke ili infuzijske pumpe. Nije potrebno zaštititi razrijeđenu otopinu lijeka Soliris od svjetlosti tijekom primjene bolesniku.

Bolesnika treba nadzirati jedan sat nakon infuzije. Ako tijekom primjene lijeka Soliris nastupi nuspojava, infuziju treba usporiti ili prekinuti ovisno o procjeni liječnika. Ako se infuzija uspori, ukupno trajanje infuzije ne smije biti dulje od dva sata u odraslih i četiri sata u pedijatrijskih bolesnika mlađih od 18 godina.

4 - Posebno rukovanje i čuvanje

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti. Bočice lijeka Soliris u originalnom pakiranju mogu se izvaditi iz hladnjaka **samo jednokratno na najviše 3 dana**. Na kraju tog razdoblja lijek se može vratiti u hladnjak.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji iza „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.