

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Soliris 300 mg infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Ekulizumab on NS0 rakuliinis rekombinantse DNA tehnoloogia abil valmistatud humaniseeritud monoklonaalne IgG_{2/4κ}-antikeha.

Üks 30 ml viaal sisaldab 300 mg ekulizumabi (10 mg/ml).

Infundeeritava lahuse lõplik kontsentratsioon pärast lahjendamist on 5 mg/ml.

Teadaolevat toimet omavad abiained: naatrium (5 mmol viaali kohta), polüsorbaat 80 (6,6 mg viaalis).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat.

Selge värvitu lahus, pH 7,0, osmolaalsus ligikaudu 290...310 mOsm/kg.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Soliris on näidustatud täiskasvanutele ja lastele järgmiste haiguste raviks:

- paroksüsmaalne öine hemoglobinuuria.
- Ravi kliiniline kasulikkus on tõendatud patsientidel, kel varasematest vereülekannetest hoolimata on kliinilis(t)e sümptomi(te)ga hemolüüs, mis viitab haiguse kõrgele aktiivsusele (vt lõik 5.1);
- atüüpiline hemolüütilis-ureemiline sündroom (vt lõik 5.1);
 - refraktaarne generaliseerunud raskekujuline müasteenia 6-aastastel ja vanematel patsientidel, kellel on atsetüülkoliini retseptori vastased antikehad (vt lõik 5.1).

Soliris on näidustatud täiskasvanutele järgmise haiguse raviks:

- retsidiividega kulgev nägemisnärvi neuromüeliidi spektri häire akvaporin-4 vastaste antikehade suhtes positiivsetel patsientidel (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Solirist peab manustama tervishoiutöötaja hematoloogiliste, neerufunktsiooni, neuromuskulaarsete või närvisüsteemi põletikuliste häirete ravis kogenud arsti järelevalve all.

Patsientide puhul, kes on kliinikus infusioone hästi talunud, võib kaaluda infusioonide tegemist kodus. Otsus patsiendi infusioonravi kodus tegemise kohta tuleb teha pärast raviarstipoolset hindamist ja soovitude saamist. Kodus peab infusioone tegema kvalifitseeritud tervishoiutöötaja.

Annustamine

Paroksüsmaalne öine hemoglobinuuria (Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria, PNH) täiskasvanutel

PNH annustamisskeem täiskasvanud patsientidele (vanuses ≥ 18 aastat) koosneb 4-nädalasest algetapist, millele järgneb säilitava ravi etapp:

- algetapp: esimese 4 nädala jooksul üks kord nädalas 600 mg Solirist manustatuna 25...45 minutit (35 minutit $\pm$ 10 minutit) kestva intravenoosse infusioonina,
- säilitava ravi etapp: 900 mg Solirist manustatuna 25...45 minutit (35 minutit $\pm$ 10 minutit) kestva intravenoosse infusioonina viiendal nädalal, seejärel 900 mg Solirist manustatuna 25...45 minutit (35 minutit $\pm$ 10 minutit) kestva intravenoosse infusioonina iga 14 ± 2 päeva järel (vt lõik 5.1).

Atüüpiline hemolüütilis-ureemiline sündroom (atypical Haemolytic Uremic Syndrome, aHUS), refraktaarne generaliseerunud raskekujuline müasteenia (generalized Myasthenia Gravis, gMG) ja nägemisnärv neuromüeliidi spektri häire (Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder, NMOSD) täiskasvanutel

aHUS-i, refraktaarse gMG ja NMOSD annustamisskeem täiskasvanud patsientidele (≥ 18 aasta vanused) koosneb 4-nädalasest algetapist, millele järgneb säilitava ravi etapp:

- algetapp: esimese 4 nädala jooksul üks kord nädalas 900 mg Solirist manustatuna 25...45 minutit (35 minutit $\pm$ 10 minutit) kestva intravenoosse infusioonina,
- säilitava ravi etapp: 1200 mg Solirist manustatuna 25...45 minutit (35 minutit $\pm$ 10 minutit) kestva intravenoosse infusioonina viiendal nädalal, seejärel 1200 mg Solirist manustatuna 25...45 minutit (35 minutit $\pm$ 10 minutit) kestva intravenoosse infusioonina iga 14 ± 2 päeva järel (vt lõik 5.1).

Refraktaarne gMG

Saadaolevate andmete kohaselt saavutatakse kliiniline ravivastus tavaliselt 12 nädala jooksul alates ravi alustamisest Solirisega. Kui ravi kasulikkus patsiendil 12. nädalaks ei avaldu, tuleb kaaluda ravi lõpetamist.

Lapsed PNH, aHUS-i või refraktaarse gMG korral

Paroksüsmaalse öise hemoglobinuuria, atüüpilise hemolüütilis-ureemilise sündroomi või refraktaarse generaliseerunud raskekujulise müasteeniaga lapsi kehakaaluga ≥ 40 kg ravitakse täiskasvanute annustamissoovituste järgi.

Solirise annustamisskeem paroksüsmaalse öise hemoglobinuuria, atüüpilise hemolüütilis-ureemilise sündroomi ja refraktaarse generaliseerunud raskekujulise müasteeniaga lastele kehakaaluga alla 40 kg on järgmine:

Patsiendi kehakaal	Algetapp	Säilitava ravi etapp
30 kuni < 40 kg	Esimese 2 nädala jooksul 600 mg nädalas	900 mg 3. nädalal; seejärel 900 mg iga 2 nädala järel
20 kuni < 30 kg	Esimese 2 nädala jooksul 600 mg nädalas	600 mg 3. nädalal; seejärel 600 mg iga 2 nädala järel
10 kuni < 20 kg	1. nädalal 600 mg ühe annusena	300 mg 2. nädalal; seejärel 300 mg iga 2 nädala järel
5 kuni < 10 kg	1. nädalal 300 mg ühe annusena	300 mg 2. nädalal; seejärel 300 mg iga 3 nädala järel

Solirist ei ole uuritud vähem kui 40 kg kaaluvatel paroksüsmaalse öise hemoglobinuuria või refraktaarse generaliseerunud raskekujulise müasteeniaga patsientidel. Vähem kui 40 kg kaaluvatele paroksüsmaalse öise hemoglobinuuria või refraktaarse generaliseerunud raskekujulise müasteeniaga lastele annustatakse Solirist samamoodi, nagu näeb ette kehakaalupõhine annuse soovitus aHUS-iga lastele. Solirisega ravitud aHUS-i ja PNH-ga patsientide kohta olemasolevate farmakokineetika/farmakodünaamika uuringute andmete järgi on see kehakaalupõhine annustamisskeem lastel eeldatavasti samasuguse efektiivsuse ja ohutusprofiiliga kui täiskasvanutel. Vähem kui 40 kg kaaluvatel refraktaarse generaliseerunud raskekujulise müasteeniaga patsientidel on see kehakaalupõhine annustamisskeem samuti eeldatavasti samasuguse efektiivsuse ja ohutusprofiiliga kui täiskasvanutel.

Samaaegse plasmafereesi, plasmavahetuse või värskelt külmutatud plasma infusiooni korral on vajalik Solirise täiendav annustamine, nagu kirjeldatud allpool:

Plasma- protseduur	Kõige hiljutisem Solirise annus	Solirise täiendav annus koos iga plasmafereesi/-vahetuse/-infusiooni protseduuriga	Solirise täiendava annuse manustamise aeg
Plasmaferees või plasmavahetus	300 mg	300 mg iga plasmafereesi või plasmavahetuse kohta	60 minuti jooksul pärast iga plasmafereesi või plasmavahetust
	≥ 600 mg	600 mg iga plasmafereesi või plasmavahetuse kohta	
Värskelt külmutatud plasma infusioon	≥ 300 mg	300 mg värskelt külmutatud plasma infusiooni kohta	60 minutit enne iga värskelt külmutatud plasma infusiooni

Samaaegse ravi korral intravenoosse immunoglobuliiniga (IVIg) on vajalik Solirise täiendav annus, nagu kirjeldatud allpool (vt ka lõik 4.5):

Kõige hiljutisem Solirise annus	Solirise täiendav annus	Solirise täiendava annuse manustamise aeg
≥ 900 mg	600 mg IVIg tsükli kohta	Võimalikult kiiresti pärast IVIg tsükli
≤ 600 mg	300 mg IVIg tsükli kohta	

Lühend: IVIg = intravenoosne immunoglobuliin

Ravi jälgimine

aHUS-iga patsiente tuleb jälgida trombootilise mikroangiopaatia märkide ja sümptomite suhtes (vt lõik 4.4 aHUS-i laboratoorne jälgimine).

Ravi Solirisega on soovitatav jätkata kogu patsiendi eluaeg, välja arvatud juhul, kui ravi lõpetamine on kliiniliselt näidustatud (vt lõik 4.4).

Eakad

Solirist võib manustada 65-aastastele ja vanematele patsientidele. Eriliste ettevaatusabinõude vajalikkuse kohta eakate ravimisel andmed puuduvad – ehkki Solirise kasutamise kohta sellel patsiendirühmal on kogemus seni piiratud.

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.1).

Maksakahjustus

Solirise kasutamise ohutust ja efektiivsust maksakahjustusega patsientidel ei ole uuritud.

Lapsed

Solirise ohutus ja efektiivsus refraktaarse gMG-ga lastel vanuses alla 6 aasta ei ole tõestatud.

Solirise ohutus ja efektiivsus NMOSD-ga lastel vanuses alla 18 aasta ei ole tõestatud.

Manustamisviis

Mitte manustada intravenoosse kiirinfusiooni ega boolussüstina. Solirist tohib manustada ainult allpool kirjeldatud intravenoosse infusioonina.

Ravimpreparaadi lahjendamise juhised enne manustamist vt lõik 6.6.

Solirise lahjendatud lahust manustatakse intravenoosse infusioonina täiskasvanutele 25...45 minuti (35 minuti $\pm$ 10 minuti) jooksul ja alla 18-aastastele lastele 1...4 tunni jooksul gravitatsioonimeetodil, perfuusoriga või infusioonipumbaga. Solirise lahjendatud lahust ei ole vaja patsiendile manustamise ajal kaitsta valguse eest.

Patsiente tuleb jälgida ühe tunni jooksul pärast infusiooni. Kui Solirise manustamise ajal tekib kõrvalnähte, võib arsti äranägemisel infusiooni aeglustada või selle katkestada. Infusiooni aeglustamisel ei tohi infusiooni kestus ületada kokku kaht tundi täiskasvanutel ja nelja tundi alla 18-aastastel lastel.

Koduseid infusioone toetavaid ohutusandmeid on vähe, soovitatav on kodus kasutada täiendavaid ettevaatusabinõusid, näiteks tagada infusioonireaktsioonide või anafülaksia erakorralise ravi kättesaadavus. Infusioonireaktsioone on kirjeldatud ravimi omaduste kokkuvõtte lõikudes 4.4 ja 4.8.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus ekulizumabi, hiirevalkude või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Ravi Solirisega ei tohi alustada patsientidel (vt lõik 4.4):

- kellel on ravimata *Neisseria meningitidis*'e nakkus;
- kellel on tegemata kehtiv vaktsineerimine *Neisseria meningitidis*'e vastu, välja arvatud juhul, kui nad saavad sobivat profülaktilist antibiootikumravi kuni 2 nädalat pärast vaktsineerimist.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Eeldatavalt ei mõjuta Soliris paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga patsientidel aneemia aplastilist komponenti.

Meningokokkinfektsioon

Solirise kasutamisel suureneb selle toimetehhanismi tõttu patsiendi vastuvõtlikkus meningokokkinfektsioonile (*Neisseria meningitidis*). Meningokokkinfektsioon võib tekkida mis tahes serorühma tõttu. Infektsiooniohu vähendamiseks tuleb kõiki patsiente vaktsineerida vähemalt 2 nädalat enne Solirise saamist, välja arvatud juhul, kui Solirisega ravimise edasilükkamise risk kaalub üles meningokokkinfektsiooni haigestumise riski. Patsiendid, kes alustavad ravi Solirisega vähem kui 2 nädala jooksul pärast vaktsineerimist meningokoki neljavalentse vaktsiiniga, peavad saama sobivat profülaktilist antibiootikumravi kuni 2 nädalat pärast vaktsineerimist. Sagedasti esinevate patogeensete meningokokk-serorühmade vältimiseks soovitatakse kasutada kõikide olemasolevate serorühmade, sealhulgas A, C, Y, W 135 ja B vastaseid vaktsiine. Patsiente tuleb vaktsineerida ja revaktsineerida vastavalt kehtivatele riiklikele vaktsineerimisjuhenditele.

Vaktsineerimine võib täiendavalt aktiveerida komplemendi. Selle tulemusena võib komplemendi vahendatud haigustega, sealhulgas PNH, aHUS-i, refraktaarse gMG ja NMOSD-ga, patsientidel ägeneda olemasoleva haiguse tunnused ja sümptomid, nagu hemolüüs (PNH), trombootiline mikroangiopaatia (aHUS), raskekujulise müasteenia ägenemine (refraktaarne gMG) või retsidiiv (NMOSD). Seetõttu tuleb pärast soovitatud vaktsineerimist patsiente haiguse sümptomite ägenemise suhtes hoolikalt jälgida.

Vaktsineerimine ei pruugi olla meningokokkinfektsiooni ennetamiseks piisav meede. Tuleb võtta arvesse antibakteriaalsete ainete nõuetekohase kasutamise ametlikke suuniseid. Solirisega ravitud

patsientidel on esinenud tõsiseid või surmaga lõppenud meningokokkinfektsiooni juhtumeid. Meningokokkinfektsioonide sagedas näht Solirisega ravitavatel patsientidel on sepsis (vt lõik 4.8). Kõiki patsiente tuleb jälgida meningokokkinfektsiooni varaste nähtude suhtes, infektsiooni kahtluse korral kohe hinnata ja vajaduse korral ravida sobivate antibiootikumidega. Patsiente tuleb teavitada neist nähtudest ja sümptomitest ning vajadusest kohe arsti poole pöörduda. Arst peab arutama patsientidega Solirisega ravimise kasulikkust ja riske ning andma neile patsiendi juhendi ja patsiendi ohutuskardi (kirjeldust vt pakendi infolehel).

Muud süsteemsed infektsioonid

Aktiivsete süsteemsete infektsioonidega patsientide ravimisel Solirisega tuleb olla selle toimemehhanismi tõttu ettevaatlik. Patsientidel võib olla suurenenud vastuvõtlikkus infektsioonide, eriti *Neisseria*-st ja kapseldunud bakteritest põhjustatud infektsioonide suhtes. On esinenud tõsiseid *Neisseria* liikidest (peale *Neisseria meningitidis*-e) põhjustatud infektsioone, sealhulgas dissemineerinud gonokokkinfektsioone. Patsientidele tuleb anda pakendi infolehel esitatud teavet, et nad oleksid tõsiste infektsioonide võimalikkusest ja nende nähtudest ja sümptomitest teadlikud. Arstid peavad nõustama patsiente gonorröa ennetamise suhtes.

Infusioonireaktsioonid

Solirise manustamine võib esile kutsuda infusioonireaktsioone või immunogeensust, mis võib tekitada allergia- või ülitundlikkusreaktsioone (sealhulgas anafülaksia). Kliinilistes uuringutes tekkis 1-l (0,9%) refraktaarse gMG-ga patsiendil infusioonireaktsioon, mille tõttu tuli ravi Solirisega katkestada. Ühelgi PNH, aHUS-i, refraktaarse gMG või NMOSD-ga lapsel ei tekkinud infusioonireaktsiooni, mille tõttu oleks tulnud ravi Solirisega katkestada. Raskete infusioonireaktsioonide tekkimisel tuleb kõikide patsientide ravi Solirisega katkestada ja anda sobivat ravi.

Immunogeensus

Kõikides kliinilistes uuringutes on Solirisega ravitud patsientidel leitud harva antikehade tekkimist. PNH platseeboga kontrollitud uuringutes teatati vähesest antikehade tekkimisest sagedusega (3,4%), mis sarnaneb selle sagedusele platseebo kasutamisel (4,8%). Solirisega ravitavatel atüüpilise hemolüütilis-ureemilise sündroomiga patsientidel leiti antikehi elektrokemoluminestsentsanalüüsi abil sillameetodil sagedusega 3/100 (3%). Atüüpilise hemolüütilis-ureemilise sündroomiga patsientidel leiti neutraliseerivate antikehade madalaid positiivseid väärtusi sagedusega 1/100 (1%).

Refraktaarse gMG platseebokontrolliga uuringus ei tekkinud mitte ühelgi (0/62) Solirisega ravitud patsiendil 26 nädalat kestnud aktiivse ravi vältel reaktsiooni ravimivastastele antikehadele, kusjuures refraktaarse gMG jätku-uuringus olid positiivsed ravimivastased antikehad kokku kolmel patsiendil 117-st (2,6%) mistahes algataseme järgsel visiidil. Positiivsed ravimivastased antikehad esinesid mõõduvalt, sest järgnevatel visiitidel positiivseid tiitreid ei täheldatud ja nendel patsientidel ei esinenud kliinilisi nähte, mis viitaksid positiivse ravimivastase antikeha toimele.

NMOSD platseebokontrolliga uuringus tekkisid kahel Solirisega ravitud patsiendil 95-st (2,1%) pärast uuringuravi alustamist ravimivastased antikehad. Mõlemad patsiendid olid neutraliseerivate antikehade suhtes negatiivsed. Positiivsetes ravimivastaste antikehadega proovides olid antikehad väikese tiitriga ja mõõduvad. Antikehade tekkimisel ei ole leitud seost kliinilise ravivastuse ega kõrvalnähtude tekkimisega.

Immuniseerimine

Enne ravi alustamist Solirisega on soovitatav alustada PNH, aHUS-i, refraktaarse gMG ja NMOSD-ga patsientide immuniseerimist kehtivate immuniseerimissuuniste kohaselt. Peale selle tuleb kõiki patsiente vaktsineerida meningokokkinfektsiooni vastu vähemalt 2 nädalat enne Solirise saamist välja arvatud juhul, kui Solirisega ravimise edasilükkamise risk kaalub üles meningokokkinfektsiooni haigestumise riski. Patsiendid, kes alustavad ravi Solirisega vähem kui 2 nädala jooksul pärast

neljavalentse vaktsiiniga meningokoki vastu vaktsineerimist, peavad saama sobivat profülaktilist antibiootikumravi kuni 2 nädalat pärast vaktsineerimist. Sagedasti esinevate patogeensete meningokokk-serorühmade vältimiseks soovitatakse kasutada kõikide olemasolevate serorühmade, sealhulgas A, C, Y, W 135 ja B vastaseid vaktsiine. Patsiente tuleb vaktsineerida ja revaktsineerida vastavalt kehtivatele riiklikele vaktsineerimisjuhenditele (vt lõik „Meningokokkinfektsioon”).

Alla 18 aasta vanuseid patsiente tuleb vaktsineerida *Haemophilus influenza* ja pneumokokkinfektsiooni vastu, järgides rangelt riigisiseseid vaktsineerimissoovitusi iga vanuserühma kohta.

Vaktsineerimine võib täiendavalt aktiveerida komplemendi. Selle tulemusena võib komplemendi vahendatud haigustega, sealhulgas PNH, aHUS-i, refraktaarse gMG ja NMOSD-ga, patsientidel ägeneda olemasoleva haiguse tunnused ja sümptomid, nagu hemolüüs (PNH), trombootiline mikroangiopaatia (aHUS), raskekujulise müasteenia ägenemine (refraktaarne gMG) või retsidiiv (NMOSD). Seetõttu tuleb patsiente hoolikalt jälgida haiguse sümptomite ägenemise suhtes pärast soovitatud vaktsineerimist.

Hüübimisvastane ravi

Ravi Solirisega ei muuda hüübimisvastase ravi käsitlust.

Ravi immunosupressantide ja antikoliinesteraasiga

Refraktaarne gMG

Immunosupressant- ja antikoliinesteraasravi vähendamisel või lõpetamisel tuleb patsiente hoolikalt jälgida haiguse ägenemise nähtude suhtes.

Nägemisnärv neuromüeliidi spektri häired

Immunosupressant- ja antikoliinesteraasravi vähendamisel või lõpetamisel tuleb patsiente hoolikalt jälgida NMOSD potentsiaalse retsidiivi nähtude ja sümptomite suhtes.

PNH laboratoorne jälgimine

PNH-ga patsiente tuleb jälgida intravaskulaarse hemolüüsi nähtude ja sümptomite, sealhulgas seerumi laktaadi dehüdrogenaasi aktiivsuse suhtes. Solirisega ravitavaid PNH-ga patsiente tuleb samuti jälgida intravaskulaarse hemolüüsi suhtes vere laktaadi dehüdrogenaasi aktiivsuse määramise teel ning säilitava ravi etapil võib osutuda vajalikuks kohandada nende annust soovitatava 14 ± 2 -päevase annustamisskeemi piires (kuni manustamiseni iga 12 päeva järel).

aHUS-i laboratoorne jälgimine

aHUS-iga patsiente tuleb jälgida trombootilise mikroangiopaatia nähtude ja sümptomite suhtes trombotsüütide arvu, seerumi laktaadi dehüdrogenaasi aktiivsuse ja vere kreatiniini määramise teel ning säilitava ravi etapil võib osutuda vajalikuks kohandada nende annust soovitatava 14 ± 2 -päevase annustamisskeemi piires (kuni manustamiseni iga 12 päeva järel).

PNH ravi katkestamine

Ravi Solirisega katkestavaid PNH-ga patsiente tuleb hoolikalt jälgida raske intravaskulaarse hemolüüsi nähtude ja sümptomite suhtes. Raske hemolüüsi korral ületab seerumi laktaadi dehüdrogenaasi aktiivsus ravieelseid näitajaid ning esinevad ükskõik millised järgmistest nähtudest: paroksüsmaalse öise hemoglobinuuria klooni suuruse absoluutne vähenemine rohkem kui 25% võrra (kui puudub lahjenemine vereülekande tulemusel) kuni ühe nädala jooksul; hemoglobiinitaseme < 5 g/dl või alanemine > 4 g/dl kuni ühe nädala jooksul; stenokardia; vaimse seisundi muutus; seerumi kreatiniinitaseme 50% tõus; või tromboos. Kõiki ravi Solirisega katkestanud patsiente tuleb jälgida vähemalt 8 nädala jooksul raske hemolüüsi ja muude reaktsioonide avastamiseks.

Kui pärast ravi katkestamist Solirisega tekib raske hemolüüs, kaaluge järgmiste protseduuride/raviviiside kasutamist: vereülekanne (erütrotsüütide mass) või verevahetus, kui paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga seonduvad erütrotsüüdid moodustavad vooltsütomeetriaga määrates erütrotsüütide üldarvust > 50%; hüübimisvastane ravi; kortikosteroide; või ravi taasallustamine Solirisega. Paroksüsmaalse öise hemoglobinuuria kohta läbi viidud kliinilistes uuringutes katkestas raviskeemi Solirisega 16 patsienti. Rasket hemolüüsi ei täheldatud.

aHUS-i ravi katkestamine

Mõnedel patsientidel täheldati trombootilise mikroangiopaatia (TMA) komplikatsioone juba 4. nädalal ja kuni 127 nädala jooksul pärast ravi katkestamist Solirisega. Ravi katkestamist peaks kaaluma ainult juhul, kui see on meditsiiniliselt põhjendatud.

aHUS-i kliinilistes uuringutes katkestasid ravi Solirisega 61 patsienti (sh 21 last) keskmise järelkontrolliga 24 nädalat. Pärast ravi katkestamist täheldati 15 raske trombootilise mikroangiopaatia (TMA) komplikatsiooni 12 patsiendil ja lisaks esines veel 2 rasket TMA komplikatsiooni 2 patsiendil, kes said Solirise vähendatud annust väljaspool kinnitatud raviskeemi (vt lõik 4.2). Raske TMA komplikatsioon esines patsientidel vaatamata sellele, kas neil oli tuvastatud geneetiline mutatsioon, kõrge polümorfismi risk või auto-antikehad. Nendel patsientidel esines täiendavaid raskeid meditsiinilisi komplikatsioone, sh raske neerufunktsiooni halvenemine, haigusega seotud haiglaravi ja neeruhaiguse progresseerumine lõppstaadiumini, mis vajas dialüüsi. Vaatamata ravi taasallustamisele Solirisega peale ravi katkestamist progresseerus neeruhaigus lõppstaadiumini ühel patsiendil.

Ravi Solirisega katkestavaid aHUS-iga patsiente tuleb hoolikalt jälgida trombootilise mikroangiopaatia raskete komplikatsioonide nähtude ja sümptomite suhtes. Jälgimine võib jääda ebapiisavaks, et ennustada või vältida tõsiseid trombootilise mikroangiopaatia komplikatsioone aHUS-iga patsientidel peale ravi katkestamist Solirisega.

Ravi katkestamise järgsed trombootilise mikroangiopaatia raskete komplikatsioonide tunnused on: (i) kaks, või korduval määramisel üks, järgmistest tunnustest: trombotsüütide hulga langus 25% või rohkem võrreldes ravieelse algtasemega või maksimaalse trombotsüütide hulgaga ekulizumabi ravi ajal; vere kreatiniini taseme tõus 25% või rohkem võrreldes ravieelse algtasemega või algtasemega ekulizumabi ravi ajal; vere laktaadi dehüdrogenaasi aktiivsuse tõus 25% või rohkem võrreldes ravieelse algtasemega või algtasemega ekulizumabi ravi ajal; või (ii) mõni järgmistest tunnustest: vaimse seisundi muutus või krambid; stenokardia või düspnoe; või tromboos.

Kui pärast ravi katkestamist Solirisega tekivad trombootilise mikroangiopaatia rasked komplikatsioonid, tuleb kaaluda ravi taasallustamist Solirisega, toetavat ravi plasmavahetuse või -infusiooniga või sobivat organspetsiifilist toetavat meetodit, sh neerufunktsiooni toetamist dialüüsiga, hingamisfunktsiooni toetamist mehaanilise ventilatsiooniga või hüübimisvastast ravi.

Refraktaarse gMG ravi katkestamine

Solirise kasutamist refraktaarse gMG ravis on uuritud ainult korduvate annuste manustamisega. Pärast ravi katkestamist Solirisega tuleb patsiente hoolikalt jälgida haiguse ägenemise nähtude ja sümptomite suhtes.

NMOSD ravi lõpetamine

Solirise kasutamist NMOSD ravis on uuritud ainult korduva manustamise korral ning ravi Solirisega lõpetamise mõju ei ole kirjeldatud. Ravi lõpetamisel Solirisega tuleb patsiente hoolikalt jälgida NMOSD potentsiaalse retsidiivi tekkimise nähtude ja sümptomite suhtes.

Teabematerjalid

Kõik arstid, kes määravad ravi Solirisega, peavad tutvuma ravimi väljakirjutamise juhendiga. Arstid peavad patsientidega arutama Solirise raviga kaasnevaid kasusid ja riske ning andma neile patsiendi

juhendi ja patsiendi ohutuskaardi. Patsientidele tuleb selgitada, et kui neil tekib palavik, peavalu, millega kaasneb palavik ja/või kaelajäikus või valgustundlikkus, tuleb neil viivitamatult pöörduda arsti poole, kuna need märgid võivad viidata meningokokknakkusele.

Teadaoleva toimega abiained

Naatrium

Pärast lahjendamist naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega sisaldab ravim maksimaalses annuses 0,88 g naatriumi 240 ml kohta, mis on võrdne 44,0%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

Pärast lahjendamist naatriumkloriidi 4,5 mg/ml (0,45%) süstelahusega sisaldab ravim maksimaalses annuses 0,67 g naatriumi 240 ml kohta, mis on võrdne 33,5%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

Polüsorbaat 80

Ravim sisaldab ühes viaalis (30 ml viaal) 6,6 mg polüsorbaat 80, mis täiskasvanud patsientidel ja lastel, kelle kehakaal on üle 10 kg, vastab maksimaalse annuse korral 0,66 mg/kg või vähemale, ning lastel, kelle kehakaal on 5 kuni <10 kg, maksimaalse annuse korral 1,32 mg/kg või vähemale. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud. Ekulizumabil võib olla inhibeeriv mõju rituksimabi komplemendist sõltuvalle tsütotoksilisusele, mistõttu võib ekulizumab vähendada rituksimabi oodatavat farmakodünaamilist toimet.

On näidatud, et plasmavahetus, plasmaferees, värskelt külmutatud plasma infusioon ja intravenoosne immunoglobuliin vähendavad ekulizumabi sisaldust seerumist. Neil juhtudel on vajalik ekulizumabi täiendav annus. Juhised samaaegse plasmavahetuse, -fereesi, -infusiooni või IVIg-ravi korral vt lõik 4.2.

Ekulizumabi kasutamine samaaegselt intravenoosse immunoglobuliiniga võib vähendada ekulizumabi efektiivsust. Ekulizumabi efektiivsuse vähenemise suhtes on vajalik hoolikas jälgimine.

Ekulizumabi kasutamine samaaegselt neonataalse Fc-retseptori (FcRn) blokaatoritega võib vähendada ekulizumabi süsteemset kontsentratsiooni ja efektiivsust. Ekulizumabi efektiivsuse vähenemise suhtes on vajalik hoolikas jälgimine.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naiste puhul tuleb kaaluda raseduse vältimiseks efektiivsete rasestumisvastaste vahendite kasutamist ravi ajal ja kuni vähemalt 5 kuu jooksul pärast ekulizumabiga ravi viimase annuse saamist.

Rasedus

Ekulizumabiga ravitud rasedate kohta ei ole hästi kontrollitud uuringuid läbi viidud. Piiratud hulga raseduse ajal ekulizumabiga kokku puutunud patsientide kohta saadud andmed (vähem kui 300 raseda andmed) näitavad, et ravim ei suurenda väärarengute tekkimise ega lootel/vastsündinul kahjulike toimete tekkimise riski. Siiski ei saa hästi kontrollitud uuringute puudumise tõttu selles täiesti kindel olla. Seetõttu on enne rasedal ekulizumabiga ravi alustamist ja ravi ajal soovitatav teostada individuaalne riski-kasu analüüs. Kui seda ravi peetakse raseduse ajal vajalikuks, on soovitatav ema ja loodet hoolikalt jälgida vastavalt kohalikele juhenditele.

Ekulizumabi kohta ei ole loomadega reproduktsiooniuuringuid läbi viidud (vt lõik 5.3).

Inimese IgG läbib teadaolevalt inimesel platsentaarbarjääri, mistõttu ekulizumab võib loote vereringes pärssida terminaalset komplementi. Seega ei tohi Solirist kasutada raseduse ajal, kui see ei ole hädavajalik.

Imetamine

Toimeid imetatavale vastsündinule/imikule ei eeldata, sest piiratud andmete kohaselt ei imendu ekulizumab inimese rinnapiima. Olemasolevate andmete piiratuse tõttu tuleb siiski võtta arvesse imetamise kasulikkust lapse arengule ja tervisele koos ema kliinilise vajadusega kasutada ekulizumabi ning ekulizumabist või ema olemasolevast haigusest põhjustatavaid võimalikke potentsiaalseid kõrvaltoimeid imetatavale imikule.

Fertiilsus

Ekulizumabiga ei ole spetsiaalset fertiilsuseuuringut läbi viidud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Soliris ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Täiendavad ohutusandmed saadi 33-st kliinilisest uuringust, milles osales 1555 patsienti, kes kasutasid ekulizumabi komplemendi vahendatud haiguse raviks, sealhulgas PNH, aHUS, refraktaarne gMG ja NMOSD. Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoime oli peavalu (esines põhiliselt annustamise algetapil) ning kõige tõsisem kõrvaltoime oli meningokokkinfektsioon.

Kõrvaltoimete tabel

Tabelis 1 on toodud spontaanselt raporteeritud ja ekulizumabiga lõpetatud kliinilistes uuringutes, sealhulgas PNH, aHUS-i refraktaarse gMG ja NMOSD uuringutes, täheldatud kõrvaltoimed. Väga sagedad ($\geq 1/10$), sagedad ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt esinevad ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harvad ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$) või teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel) kõrvaltoimed, mida esines ekulizumabi kasutamisel, on esitatud organsüsteemide klasside järgi ja eelistatavate terminitega. Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1. Ekulizumabi kliinilistes uuringutes, sealhulgas PNH, aHUS-i, refraktaarse gMG ja NMOSD-ga patsientidel esinenud ning turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimed

Organsüsteem MedDRA liigituse järgi	Väga sage ($> 1/10$)	Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)	Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)	Harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$)	Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
Infektsioonid ja infestatsioonid		Kopsupõletik, ülemiste hingamisteede infektsioon, bronhiit, nasofarüingit, kuseteede infektsioon, suuherpes	Meningokokkinfektsioon ^b , sepsis, septiline šokk, peritoniit, alumiste hingamisteede infektsioon, seeninfektsioon, viirusinfektsioon, abstsess ^a , tselluliit, gripp, seedetrakti infektsioon, tsüstiit, infektsioon, sinusiit, gingiviit	<i>Aspergillus</i> - infektsioon ^c , bakteriaalne artriit ^c , kuse- ja suguteede gonokokkinfektsioon , <i>Haemophilus</i> - infektsioon, impetiigo	
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvajad				Pahaloomuline melanoom, müelodüsplastiline sündroom	

(sealhulgas tsüstid ja polüübid)					
Vere ja lümfisüsteemi häired		Leukopeenia, aneemia	Trombotsütopeenia, lümfopeenia	Hemolüüs*, tavatult suur hüübimisfaktor, punaliblede aglutinatsioon, koagulopaatia	
Immuunsüsteemi häired			Anafülaktiline reaktsioon, ülitundlikkus		
Endokriinsüsteemi häired				Gravesi tõbi	
Ainevahetus- ja toitumishäired			Isu vähenemine		
Psühhiaatrilised häired		Unetus	Depressioon, ärevus, meeleolu kõikumine, unehäire	Ebanormaalsed unenäod	
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Pearinglus	Paresteesia, treemor, düsgeusia, süngoop		
Silma kahjustused			Nägemise ähmastumine	Silma sidekesta ärritus	
Kõrva ja labürindi kahjustused			Tinnitus, vertiigo		
Südame häired			Südamepekslemine		
Vaskulaarsed häired		Hüpertensioon	Kiire hüpertensioon, hüpotensioon, kuumahood, veenide häired	Hematoom	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Kõha, neelu- ja kõrivalu	Düspnoe, ninaverejooks, kurguärritus, kinnine nina, rinorröa		
Seedetrakti häired		Kõhulahtisus, oksendamine, iiveldus, kõhuvalu	Kõhukinnisus, düspepsia, kõhu paisumine	Gastroösofageaalne reflukshaigus, igemevalu	
Maksa ja sapiteede häired			Alaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, aspartaaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, gammaglutamüültransferaasi aktiivsuse suurenemine	Kollatõbi	Maksakahjustus ^d
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Lööve, pruritus, alopeetsia	Nõgestõbi, erüteem, petehhiad, hüperhidroos, nahakuivus, dermatiit	Naha depigmentatsioon	
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		Artralgia, müalgia, jäsemevalu	Lihasespasmid, luuvalu, seljavalu, kaelavalu	Trism, liigeseturse	
Neerude ja kuseteede häired			Neerufunktsiooni kahjustus, düsuuria, hematuuria		
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired			Spontaanne erektsioon	Menstruatsioonihäire	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Pürektsia, väsimus, gripilaadne haigus	Ödeem, ebamugavustunne rindkeres, astenia, valu rindkeres, valu infusioonikohal, külmavärinad	Ekstrasatsatsioon, paresteesia infusioonikohal, kuumatunne	

Uuringud			Hematokriti vähenemine, hemoglobiinisalduse vähenemine	Coombsi test positiivne ^c	
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused		Infusiooniga seotud reaktsioon			

Valimisse hõlmatud uuringud: astma (C07-002), aHUS (C08-002, C08-003, C10-003, C10-004), dermatomüosiit (C99-006), refraktaarne gMG (C08-001, ECU-MG-301, ECU-MG-302, ECU-MG-303), nägemisnärvi neuromüeliidi spektri häire (ECU-NMO-301, ECU-NMO-302), 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), psoriaas (C99-007), RA (C01-004, C97-001, C99-001, E01-004, E99-001), STEC-HUS (C11-001), SLE (C97-002). MedDRA versioon 26.1.

* Vt lõik „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“.

^a Abstess hõlmab järgmist eelistatud terminitega kõrvaltoimete rühma: jäsmeabstsess, käärsooleabstsess, neeruabstsess, subkutaanne abstsess, hambaabstsess, maksaabstsess, perirektaalne abstsess, rektaalne abstsess.

^b Meningokokkinfektsioon hõlmab järgmist eelistatud terminitega kõrvaltoimete rühma: meningokokkinfektsioon, meningokokkseps, meningokokk-meningiit.

^c Turuletulekujärgsetest teadetest tuvastatud kõrvaltoimed

^d Esinemissagedust ei saa olemasolevate turustamisjärgsete andmete alusel hinnata.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Kõikides kliinilistes uuringutes oli kõige raskem kõrvaltoime meningokokkseps, mis on meningokokkinfektsioonide sage näht Solirisega ravitavatel patsientidel (vt lõik 4.4).

On esinenud ka muid *Neisseria* liikide põhjustatud juhtumeid, sealhulgas *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria sicca/subflava* ja *Neisseria* täpsustamata liikide põhjustatud sepsist.

Solirise vastaseid antikehi leiti ELISA analüüsiga 2% Solirisega ravitud paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga patsientidest ja elektrokemoluminestsentsanalüüsi abil sillameetodil 3% aHUS-iga ja 2% NMOSD-ga patsientidest. Refraktaarse gMG platseebo-kontrolliga uuringutes ravimivastaseid antikehi ei täheldatud. Nagu kõikide valkude puhul, on võimalik immunogeensuse tekkimine.

PNH kliinilistes uuringutes on esinenud Solirise annuse vahelejäämisel või manustamise hilinemisel hemolüüsi juhtumeid (vt ka lõik 4.4).

aHUS-i kliinilistes uuringutes on esinenud Solirise annuse vahelejäämisel või manustamise hilinemisel trombootilise mikroangiopaatia komplikatsiooni juhtumeid (vt ka lõik 4.4).

Lapsed

Pediaatrilises paroksüsmaalse öise hemoglobinuuria uuringus M07-005 osalenud paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga laste ja noorukite (vanuses 11 kuni vähem kui 18 aastat) ohutusprofiil oli sarnane paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga täiskasvanud patsientidega. Kõige sagedam kõrvaltoime lastel oli peavalu.

Atüüpilise hemolüütilis-ureemilise sündroomi uuringutes C08-002, C08-003, C09-001r ja C10-003 osalenud aHUS-iga lastel (vanuses 2 kuud kuni vähem kui 18 aastat) oli ohutusprofiil sarnane aHUS-iga täiskasvanute omaga. Lastel eri vanuserühmades on ohutusprofiilid sarnased.

Uuringusse ECU-MG-303 kaasatud refraktaarse gMG-ga lastel (vanuses 12 aastat kuni vähem kui 18 aastat) näis ohutusprofiil olevat sarnane refraktaarse gMG-ga täiskasvanutel täheldatuga.

Eakad

Eakate (≥ 65 aastat) ja nooremate refraktaarse gMG-ga patsientide (< 65 aastat) vahel üldisi erinevusi ohutuses ei esinenud (vt lõik 5.1).

Muude haigustega patsiendid

Muudest kliinilistest uuringutest saadud ohutusandmed

Täiendavaid ohutusandmeid saadi 12-st lõpuleviidud kliinilisest uuringust, milles osales 934 patsienti, kes kasutasid ekulizumabi teiste haiguste raviks peale PNH, aHUS-i, refraktaarse gMG või NMOSD. Ühel vaktsineerimata patsiendil, kellel oli diagnoositud idiopaatiline membranoosne glomerulonefroopia, tekkis meningokokkmeningiit. Teiste haiguste peale PNH, aHUS-i, refraktaarse gMG või NMOSD korral esinenud kõrvaltoimed olid sarnased PNH, aHUS-i, refraktaarse gMG või NMOSD-ga patsientidel teatatud kõrvaltoimetega (vt eespool tabel 1). Nendes kliinilistes uuringutes ei täheldatud spetsiifilisi kõrvaltoimeid.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üheski kliinilises uuringus ei ole üleannustamise juhtudest teatatud.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: komplemendi inhibiitorid, ATC-kood: L04AJ01.

Soliris on rekombinantne humaniseeritud monoklonaalne IgG_{2/4k} antikeha, mis seondub inimese komplementvalguga C5 ja pärssib terminaalset komplemendi aktiveerumist. Solirise antikeha sisaldab inimese konstantseid piirkondi ja hiire komplementaarsust määravaid piirkondi, mis on viidud inimese üldistesse vahelduvalt kerge ja raske ahelaga piirkondadesse. Soliris koosneb kahest 448 aminohappega raskest ahelast ja kahest 214 aminohappega kergest ahelast ning selle molekulmass on ligikaudu 148 kDa.

Solirist valmistatakse hiire müeloomi (NS0-rakuliini) ekspressiooni süsteemis ning puhastatakse afiinsus- ja ioonivahetuskromatograafiaga. Toimeaine üldisesse tootmisprotsessi kuuluvad ka teatavad viiruste inaktiveerimise ja eemaldamise meetmed.

Toimemehhanism

Solirise toimeaine ekulizumab on terminaalset komplemendi inhibiitor, mis seondub spetsiifiliselt kõrge afiinsusega komplementvalguga C5, pärssides sellega valgu lõustumist C5a-ks ja C5b-ks ning hoides ära terminaalset komplemendi kompleksi C5b-9 tekkimise. Ekulizumab säilitab komplemendi aktiveerumise varased komponendid, mis on olulised mikroorganismide opsonisatsiooniks ja immuunkomplekside kliirensiks.

PNH-ga patsientidel blokeeritakse Soliris-raviga kontrolli alt väljunud terminaalset komplemendi aktiivsus ja komplemendi vahendatud intravaskulaarne hemolüüs.

Enamikul PNH-ga patsientidest piisab terminaalset komplemendi vahendatava intravaskulaarse hemolüüsi sisuliselt täielikuks pärssimiseks ekulizumabi kontsentratsioonist seerumis ligikaudu 35 mikrogrammi/ml.

PNH korral vähenes Solirise korduva manustamise tulemusena komplemendi vahendatav hemolüütiline aktiivsus kiiresti ja püsivalt.

aHUS-iga patsientidel blokeeritakse Soliris-raviga kontrolli alt väljunud terminaalse komplemendi aktiivsus ja komplemendi vahendatud trombootiline mikroangiopaatia.

Kõikidel Solirise soovitatud annustega ravitud patsientidel täheldati kiiret ja püsivat terminaalse komplemendi aktiivsuse vähenemist. Kõikidel aHUS-iga patsientidel piisab terminaalse komplemendi aktiivsuse sisuliselt täielikuks pärssimiseks ekulizumabi kontsentratsioonist seerumis ligikaudu 50-100 mikrogrammi/ml.

aHUS-i korral vähenes Solirise korduva manustamise tulemusena komplemendi vahendatav trombootiline mikroangiopaatia kiiresti ja püsivalt.

Refraktaarse gMG-ga patsientidel põhjustab terminaalse komplemendi kontrollimatu aktiveerumine membraaniründe kompleksist (*membrane attack complex*, MAC) sõltuvat lüüsi ja C5a-sõltuvat põletikku neuromuskulaarses sünapsis (*neuromuscular junction*, NMJ), mis põhjustab neuromuskulaarse transmissiooni lakkamise. Solirise korduv manustamine pärsib kohe täielikult ja püsivalt terminaalse komplemendi aktiivsust (ekulizumabi kontsentratsioon seerumis ≥ 116 mikrogrammi/ml).

NMOSD-ga patsientidel põhjustab AQP4-vastaste autoantikehade poolt esilekutsutud kontrollimatu terminaalse komplemendi aktivatsioon membraaniründe kompleksist (MAC) ja C5a-st sõltuva põletiku teket, mille tulemusena tekib astrotsüütide nekroos ning suureneb hematoentsefaalbarjääri läbilaskvus, samuti hävivad ümbritsevad oligodendrotsüüdid ja neuronid. Solirise korduv manustamine inhibeerib kohe täielikult ja püsivalt terminaalse komplemendi aktiivsuse (ekulizumabi kontsentratsioon seerumis ≥ 116 mikrogrammi/ml).

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Paroksüsmaalne öine hemoglobinuuria

Solirise ohutust ja efektiivsust hemolüüsiga paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga patsientidel hinnati randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrollitud 26-nädalases uuringus (C04-001). Paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga patsiente raviti Solirisega ka ühe ravirühmaga 52-nädalases uuringus (C04-002) ja pikaajalises jätku-uuringus (E05-001). Enne ravi Solirisega vaktsineeriti patsiente meningokoki vastu. Kõikides uuringutes oli ekulizumabi annus 4 nädala jooksul iga 7 ± 2 päeva järel 600 mg, seejärel 7 ± 2 päeva pärast 900 mg ja seejärel uuringu lõpuni iga 14 ± 2 päeva järel 900 mg. Solirist manustati 25...45 minutit (35 minutit ± 10 minutit) kestva intravenoosse infusioonina. Loodi vaatlev mittesekkuv paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga patsientide register (M07-001), et kirjeldada paroksüsmaalse öise hemoglobinuuria haiguslugu ravi mitesaanud patsientidel ja kliinilisi tulemusi Soliris-ravi ajal.

Uuringus C04-001 (TRIUMPH) randomiseeriti paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga patsiendid, kes olid saanud viimase 12 kuu jooksul vähemalt 4 vereülekannet, kellel oli vooltsütomeetriaga kinnitatult vähemalt 10% paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga seonduvaid rakke ja kelle trombotsüütide sisaldus mikrolitris oli vähemalt 100 000, kas Solirise rühma ($n = 43$) või platseeborühma ($n = 44$). Enne randomiseerimist läbisid kõik patsiendid esialgse vaatlusperioodi, et kinnitada erütrotsüütide ülekande vajadust ja määrata kindlaks hemoglobiinikontsentratsioon (tasakaalupunkt), mis määrab igal patsiendil hemoglobiinitaseme stabiliseerumise ja vereülekande tulemuse. Sümptomitega patsientidel oli hemoglobiini tasakaalupunkt mitte üle 9 g/dl ja sümptomiteta patsientidel mitte üle 7 g/dl. Esmased efektiivsuse tulemusnäitajad olid hemoglobiinitaseme stabiliseerumine (patsiendid, kelle hemoglobiinikontsentratsioon püsis üle hemoglobiini tasakaalupunkti ja kellel välditi erütrotsüütide ülekandeid kogu 26-nädalase perioodi jooksul) ning vereülekannete vajadus. Asjakohased teised tulemusnäitajad olid väsimus ja tervisega seotud elukvaliteet. Hemolüüsi jälgiti põhiliselt seerumi laktaadi dehüdrogenaasi aktiivsuse määramise teel ning paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga seotud erütrotsüütide osakaalu jälgiti vooltsütomeetriaga. Ravi algul hüübimisvastast ravi ja süsteemseid kortikosteroide saanud patsiendid jätkasid nende ravimite kasutamist. Põhilised algandmed olid tasakaalus (vt tabel 2).

Kontrollrühmata uuringus C04-002 (SHEPHERD) said paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga patsiendid, kes olid saanud viimase 24 kuu jooksul vähemalt ühe vereülekande ja kelle trombotsüütide sisaldus mikrolitris oli vähemalt 30 000, Solirist 52 nädala jooksul. Samaaegsete ravimitena kasutas 63% patsientidest antitrombootilisi ravimeid ja 40% patsientidest süsteemseid kortikosteroide. Algandmed on esitatud tabelis 2.

Tabel 2. Uuringute C04-001 ja C04-002 patsientide demograafilised ja muud andmed

Parameeter	C04-001		C04-002
	Platseebo N = 44	Soliris N = 43	Soliris N = 97
Keskmine vanus (standardhälve)	38,4 (13,4)	42,1 (15,5)	41,1 (14,4)
Sugu – naine (%)	29 (65,9)	23 (53,5)	49 (50,5)
Põdenud aplastilist aneemiat või müelodüsplastilist sündroomi (%)	12 (27,3)	8 (18,7)	29 (29,9)
Samaaegne ravi antikoagulantidega (%)	20 (45,5)	24 (55,8)	59 (61)
Samaaegne ravi steroidide või immunosupressantidega (%)	16 (36,4)	14 (32,6)	46 (47,4)
Ravi katkestatud	10	2	1
Erütrotsüütide annuseid viimase 12 kuu jooksul (mediaan (Q1; Q3))	17,0 (13,5; 25,0)	18,0 (12,0; 24,0)	8,0 (4,0; 24,0)
Hgb keskmine tasakaalutase (g/dl) (standardhälve)	7,7 (0,75)	7,8 (0,79)	Puudub
Laktaadi dehüdrogenaasi ravieelne aktiivsus (mediaan, ühikuid liitri kohta)	2234,5	2032,0	2051,0
Vaba hemoglobiin ravi algul (mediaan, mg/dl)	46,2	40,5	34,9

Uuringus TRIUMPH vähenes Solirisega ravitud patsientidel oluliselt ($p < 0,001$) hemolüüs, mille tulemusena paranes aneemia, mida näitab ka hemoglobiinitaseme oluline stabiliseerumine ja erütrotsüütide ülekannete vajaduse vähenemine võrreldes platseeboga ravitud patsientidega (vt tabel 3). Need toimed ilmsid patsientidel kõigist kolmest uuringueelsest erütrotsüütide ülekannete kihist (4...14 ühikut; 15...25 ühikut; > 25 ühikut). Pärast 3 nädalat kestnud ravi Solirisega olid patsiendid vähem väsinud ja nende tervisega seotud elukvaliteet oli paranenud. Uuringu valimi suuruse ja uuringu kestuse tõttu ei saanud Solirise mõju tromboosinähtudele kindlaks määrata. Uuringus SHEPHERD osalesid 97-st uuringusse registreeritud patsiendist 96 uuringu lõpuni (üks patsient suri pärast tromboosinähu tekkimist). Intravaskulaarse hemolüüsi vähenemine, määratuna seerumi laktaadi dehüdrogenaasi aktiivsusega, püsis ravi jooksul ja selle tulemusena välditi rohkem vereülekandeid, vähenes erütrotsüütide ülekannete vajadus ja väsimus. Vt tabel 3.

Tabel 3. Uuringute C04-001 ja C04-002 efektiivsusega seotud tulemused

	C04-001			C04-002*	
	Platseebo N = 44	Soliris N = 43	p-väärtus	Soliris N = 97	p-väärtus
Patsientide osakaal, kellel hemoglobiinitase ravi lõpuks stabiliseerus	0	49	< 0,001	Puudub	
Ravi jooksul üle kantud erütrotsüüdiannuste arv (mediaan)	10	0	< 0,001	0	< 0,001
Vereülekannete vältimine ravi jooksul (%)	0	51	< 0,001	51	< 0,001
Laktaadi dehüdrogenaasi aktiivsus ravi lõpuks (mediaan, ühikuid liitri kohta)	2167	239	< 0,001	269	< 0,001
Laktaadi dehüdrogenaasi kontsentratsiooni kõveraallane pindala ravi lõpuks (mediaan, ühikuid liitri kohta × päevad)	411 822	58 587	< 0,001	–632 264	< 0,001
Vaba hemoglobiin ravi lõpuks (mediaan, mg/dl)	62	5	< 0,001	5	< 0,001
Väsimuse skaala <i>FACIT-Fatigue</i> (mõju suurus)		1,12	< 0,001	1,14	< 0,001

* Uuringu C04-002 tulemused viitavad ravieelsete andmete võrdlusele ravijärgsete andmetega.

195-st algselt uuringutes C04-001, C04-002 ja muudes algsetes uuringutes osalenud patsiendist kaasati pikaajalisse jätku-uuringusse (E05-001) Solirisega ravitud paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga patsiendid. Kõikidel neil patsientidel püsis intravaskulaarse hemolüüsi vähenemine kogu ravi ajal Solirisega, mis kestis 10 kuni 54 kuud. Solirisega ravimise tulemusena tromboosinähtude sagedus vähenes võrreldes ravieelse ajaga. See tulemus ilmnis aga kontrollrühmata kliinilistes uuringutes.

Paroksüsmaalse öise hemoglobinuuria registri (M07-001) abil hinnati Solirise efektiivsust varem erütrotsüütide ülekandeid mittesaanud paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga patsientidel. Neil patsientidel oli kõrge haiguse aktiivsus, mis määratleti suurenenud hemolüüsiga ($LDH \geq 1,5 \times ULN$) ja ühe või mitme seotud kliinilise tunnuse olemasoluga: väsimus, hemoglobinuuria, kõhuvalu, õhupuudus (düsnoe), aneemia (hemoglobiini sisaldus veres < 100 g/l), raske veresoonkonna kahjustus (sh tromboos), düsfaagia või erektsioonihäired.

Paroksüsmaalse öise hemoglobinuuria registrisse kuulunud Solirisega ravitud patsientidel täheldati hemolüüsi ja sellega seotud sümptomite vähenemist. 6 kuud Solirisega ravitud varem erütrotsüütide ülekandeid mittesaanud patsientidel vähenes oluliselt ($p < 0,001$) LDH tase (mediaan LDH 305 U/l; tabel 4). 74% Solirisega ravitud patsientidest, kes ei olnud eelnevalt saanud vereülekannet, tundsid kliiniliselt olulist paranemist *FACIT-Fatigue* skaala väsimuse skoori järgi (s.t suurenes 4 või enam punkti) ja 84% EORTC väsimuse skoori järgi (s.t vähenes 10 või enam punkti).

Tabel 4. Efektiivsuse tulemused (LDH tase ja *FACIT-Fatigue* skaala väsimuse skoor) varem erütrotsüütide ülekandeid mittesaanud paroksüsmaalse öise hemoglobiinuuriaga patsientidel M07-001 registris

M07-001	
Parameeter	Ravi Solirisega Vereülekanneteta
LDH taseme algväärtus (mediaan, U/l)	N = 43 1447
LDH tase 6. kuuks (mediaan, U/l)	N = 36 305
<i>FACIT-Fatigue</i> väsimuse skoori algväärtus (mediaan)	N = 25 32
<i>FACIT-Fatigue</i> väsimuse skoor viimasel hindamisel (mediaan)	N = 31 44

FACIT-Fatigue skaalal mõõdetakse väsimust vahemikus 0...52, kus suuremad väärtused näitavad vähem väsimust.

Atüüpiline hemolüütilis-ureemiline sündroom

aHUS-i ravis kasutati Solirise efektiivsuse hindamiseks nelja 100 patsiendiga prospektiivse, kontrollrühmaga uuringut, millest kolmes osalesid täiskasvanud ja noorukieas patsiendid (C08-002A/B, C08-003A/B, C10-004) ja ühes lapsed ja noorukid (C10-003), ja ühe 30 patsiendiga retrospektiivse uuringu (C09-001r) andmeid.

Uuring C08-002A/B oli prospektiivne, kontrollrühmaga avatud uuring, kus osalesid varajases staadiumis atüüpilise hemolüütilis-ureemilise sündroomiga (aHUS) patsiendid, kellel esinesid plasmavahetusest või -infusioonist (PE/PI) hoolimata trombootilise mikroangiopaatia kliinilised ilmingud (trombotsüütide arv $\leq 150 \times 10^9/l$) ning seerumi laktaadi dehüdrogenaasi ja kreatiniini normivahemiku ülempiirist kõrgem tase. Uuring C08-003A/B oli prospektiivne, kontrollrühmaga avatud uuring, kus osalesid kauem kestnud aHUS-iga patsiendid, kellel puudusid trombootilise mikroangiopaatia kliinilised ilmingud ning kes said pikaajalist plasmavahetust või -infusiooni (≥ 1 plasmavahetus või -infusioonravi iga kahe nädala järel ning mitte üle 3 plasmavahetuse või -infusioonravi/nädalas vähemalt 8 nädala jooksul enne esimese annuse manustamist). Mõlemas prospektiivses uuringus raviti patsiente Solirisega 26 nädala vältel ning enamik patsiente kaasati pikaajalisse avatud jätku-uuringusse. Kõikidel mõlemasse prospektiivsesse uuringusse kaasatud patsientidel oli ADAMTS-13 tase üle 5%.

Patsiendid said meningokokk-vaktsiini enne Solirise saamist või profülaktilist ravi sobivate antibiootikumidega kuni 2 nädalat pärast vaksineerimist. Kõikides uuringutes oli aHUS-iga täiskasvanutele ja noorukitele manustatav Solirise annus 900 mg iga 7 ± 2 päeva järel 4 nädala jooksul, millele järgnes 1200 mg manustamine 7 ± 2 päeva hiljem, seejärel 1200 mg manustamine iga 14 ± 2 päeva järel ülejäänud uuringu kestel. Solirist manustati 35 minutit kestva veeniinfusiooni teel. Lastele ja noorukitele kehakaaluga alla 40 kg määrati annustamisskeem farmakokineetilise simulatsiooni alusel, mis määras kindlaks kehakaalul põhineva soovitatava annuse ja manustamisskeemi (vt lõik 4.2).

Esmased tulemusnäitajad olid trombotsüütide arvu muutus algväärtusest uuringus C08-002A/B ja trombootilise mikroangiopaatia episoodide puudumine uuringus C08-003A/B. Täiendavad tulemusnäitajad olid trombootilise mikroangiopaatia ravi sagedus, verenäitajate normaliseerumine, trombootilise mikroangiopaatia täielik taandumine, seerumi laktaadi dehüdrogenaasi taseme muutused, neerufunktsioon ja elukvaliteet. Trombootilise mikroangiopaatia episoodide puudumist määratleti kui järgmiste näitajate puudumist vähemalt 12 nädala jooksul: trombotsüütide arvu langus $> 25\%$ algväärtusest, plasmavahetus või -infusioon ja esmakordne dialüüs. Trombootilise mikroangiopaatia ravi määratleti kui plasmavahetust või -infusiooni või esmakordset dialüüsi.

Verenäitajate normaliseerumist määratleti kui trombotsüütide arvu normaliseerumist ja seerumi laktaadi dehüdrogenaasi taseme püsimumist ≥ 2 järjestikusel mõõtmisel ≥ 4 nädala jooksul. Trombootilise mikroangiopaatia täielikku taandumist määratleti kui verenäitajate normaliseerumist ja seerumi kreatiniinisalduse $\geq 25\%$ languse püsimumist ≥ 2 järjestikusel mõõtmisel ≥ 4 nädala jooksul. Algnäitajad on toodud tabelis 5.

Tabel 5. Patsientide demograafilised andmed ja näitajad uuringutes C08-002A/B ja C08-003A/B

	C08-002A/B	C08-003A/B
	Soliris N = 17	Soliris N = 20
Aeg esmasest diagnoosimisest kuni skriininguni kuudes, mediaan (min, max)	10 (0,26; 236)	48 (0,66; 286)
Aeg praegu esineva trombootilise mikroangiopaatia episoodi kliinilisest ilmnemisest kuni skriininguni kuudes, mediaan (min, max)	< 1 (< 1; 4)	9 (1; 45)
Plasmavahetuse või -infusiooni kordade arv praegu esineva trombootilise mikroangiopaatia episoodi raviks, mediaan (min, max)	17 (2; 37)	62 (20; 230)
Plasmavahetuse või -infusiooni kordade arv 7 päeva jooksul enne ekulizumabi esimese annuse manustamist, mediaan (min, max)	6 (0; 7)	2 (1; 3)
Trombotsüütide arvu algväärtus ($\times 10^9/l$), keskmine (SD)	109 (32)	228 (78)
Seerumi laktaadi dehüdrogenaasi algväärtus (U/l), keskmine (SD)	323 (138)	223 (70)
Tuvastatud mutatsioonita patsiendid, n (%)	4 (24)	6 (30)

Uuringus C08-002A/B manustati aHUS-iga patsientidele Solirist minimaalselt 26 nädala jooksul. Pärast esialgse 26-nädalase raviperioodi lõppu kaasati enamik patsiente jätku-uuringusse, kus neile jätkuvalt manustati Solirist. aHUS-i uuringus C08-002A/B kestis ravi Solirisega keskmiselt ligikaudu 100 nädalat (vahemikus: 2 kuni 145 nädalat).

Pärast ravi algust Solirisega täheldati terminaalse komplemendi aktiivsuse vähenemist ja trombotsüütide arvu suurenemist algväärtusest. Pärast ravi algust Solirisega täheldati terminaalse komplemendi aktiivsuse vähenemist kõigil patsientidel. Tabelis 6 on kokkuvõtlikult toodud aHUS-i uuringu C08-002A/B efektiivsuse tulemused. Kõikide efektiivsuse tulemusnäitajate esinemissagedused paranesid või püsisid 2 aastat kestnud ravi ajal. Kõikidel ravivastusega uuringus osalejatel püsis täielik trombootilise mikroangiopaatia ravivastus. Kui ravi jätkati kauem kui 26 nädalat, saavutati püsiv täielik trombootilise mikroangiopaatia ravivastus veel kahel patsiendil tänu LDH normaliseerumisele (1 patsiendil) ja seerumi kreatiniinitaseme langusele (2 patsiendil).

Glomerulaarfiltratsiooni kiiruse (eGFR) mõõtmisel leiti, et ravi jooksul Solirisega paranes ja püsis neerufunktsioon. Neli patsienti viiest, kes vajasis dialüüsi uuringusse kaasamise ajal, ei vajanud ravi ajal Solirisega enam dialüüsi, ühel patsiendil tekkis esmakordselt vajadus dialüüsile. Patsiendid teavitasid tervisega seotud elukvaliteedi paranemisest.

aHUS-i uuringus C08-002A/B oli Soliris-ravi toime sarnane nii tuvastatud komplemendi reguleerivate faktorproteiini sisaldavate geenmutatsioonidega kui geenmutatsioonideta patsientidel.

Uuringus C08-003A/B manustati aHUS-iga patsientidele Solirist minimaalselt 26 nädala jooksul. Pärast esialgse 26 nädalase raviperioodi lõppu kaasati enamik patsiente jätku-uuringusse, kus neile jätkuvalt manustati Solirist. aHUS-i uuringus C08-003A/B kestis ravi Solirisega keskmiselt ligikaudu 114 nädalat (vahemikus: 26 kuni 129 nädalat). Tabelis 6 on kokkuvõtlikult toodud aHUS-i uuringu C08-003A/B efektiivsuse tulemused.

aHUS-i uuringus C08-003A/B oli Soliris-ravi toime sarnane nii tuvastatud komplemendi reguleerivate faktorproteiini sisaldavate geenmutatsioonidega kui geenmutatsioonideta patsientidel. Pärast ravi

algust Solirisega täheldati terminaalse komplemendi aktiivsuse vähenemist kõigil patsientidel. Kõikide efektiivsuse tulemusnäitajate esinemissagedused paranesid või püsisid 2 aastat kestnud ravi ajal. Kõikidel ravivastusega uuringus osalejatel püsis täielik trombootilise mikroangiopaatia ravivastus. Kui ravi jätkati kauem kui 26 nädalat, saavutati püsiv täielik trombootilise mikroangiopaatia ravivastus veel kuuel patsiendil tänu seerumi kreatiniinitaseme langusele.

Ükski patsient ei vajanud ravi ajal Solirisega esmakordselt dialüüsi. Glomerulaarfiltratsiooni kiiruse (eGFR) mõõtmisel leiti, et ravi jooksul Solirisega paranes neerufunktsioon.

Tabel 6. Efektiivsuse tulemused prospektiivsetes aHUS-i uuringutes C08-002A/B ja C08-003A/B

	C08-002A/B N = 17		C08-003A/B N = 20	
	26 nädala pärast	2 aasta pärast ¹	26 nädala pärast	2 aasta pärast ¹
Trombotsüütide arvu normaliseerumine Kõik patsiendid, n (%) (95% CI) Hälbinud algväärtusega patsiendid, n/n (%)	14 (82) (57...96) 13/15 (87)	15 (88) (64...99) 13/15 (87)	18 (90) (68...99) 1/3 (33)	18 (90) (68...99) 1/3 (33)
Trombootilise mikroangiopaatia episoodide puudumine, n (%) (95% CI)	15 (88) (64...99)	15 (88) (64...99)	16 (80) (56...94)	19 (95) (75...99)
Trombootilise mikroangiopaatia ravi sagedus				
Sagedus päevas enne ekulizumabi manustamist, mediaan (min, max)	0,88 (0,04; 1,59)	0,88 (0,04; 1,59)	0,23 (0,05; 1,09)	0,23 (0,05; 1,09)
Sagedus päevas ekulizumabi manustamise ajal, mediaan (min, max)	0 (0; 0,31)	0 (0; 0,31)	0	0
p-väärtus	$P < 0,0001$	$P < 0,0001$	$P < 0,0001$	$P < 0,0001$
Kroonilise neerupuudulikkuse paranemine ≥ 1 staadiumi võrra, n (%) (95% CI)	10 (59) (33...82)	12 (71) (44...90)	7 (35) (15...59)	12 (60) (36...81)
eGFR muutus ml/min/1,73 m ² : mediaan (vahemik)	20 (-1, 98)	28 (3, 82)	5 (-1, 20)	11 (-42, 30)
eGFR paranemine ≥ 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)
Hemoglobiinisalduse muutus > 20 g/l, n (%) (95% CI)	11 (65) (38...86) ²	13 (76) (50...93)	9 (45) (23...68) ³	13 (65) (41...85)
Verenäitajate normaliseerumine, n (%) (95% CI)	13 (76) (50...93)	15 (88) (64...99)	18 (90) (68...99)	18 (90) (68...99)
Trombootilise mikroangiopaatia täielik taandumine, n (%) (95% CI)	11 (65) (38...86)	13 (76) (50...93)	5 (25) (9...49)	11 (55) (32...77)

¹ Andmete lõppemisel (20. aprillil 2012).

² Uuring C08-002: 3 patsiendile manustati erütropoeesi stimuleerivaid aineid (ESA), mille manustamine lõpetati pärast ekulizumab-ravi alustamist.

³ Uuring C08-003: 8 patsiendile manustati erütropoeesi stimuleerivaid aineid (ESA), mille manustamine lõpetati 3 patsiendil ekulizumab-ravi ajal.

Atüüpilise hemolüütilis-ureemilise sündroomi uuringus C10-004 osales 41 patsienti, kellel esines trombootilise mikroangiopaatia (TMA) nähte. Uuringusse kaasamiseks pidi patsientide trombotsüütide arv olema < normi alampiirist (LLN) ning neil pidi olema tõendeid hemolüüsisist, näiteks seerumi LDH taseme tõus ja seerumi kreatiniinitase üle normi ülempiiri, vajamata kroonilist dialüüsi.

Patsientide vanuse mediaan oli 35 (vahemik: 18...80 aastat). Kõigil atüüpilise hemolüütilis-ureemilise sündroomi uuringusse C10-004 kaasatud patsientidel oli ADAMTS-13 tase kõrgem kui 5%. 51%-l patsientidest oli määratud kindlaks komplemendi reguleeriva faktori mutatsioon või autoantikehad. Kokku 35 patsienti raviti enne ekulizumabi PE/PI-ga. Tabelis 7 on esitatud kokkuvõte atüüpilise

hemolüütilis-ureemilise sündroomi uuringusse C10-004 kaasatud patsientide põhilistest ravieelsetest kliinilistest ja haigusega seotud iseärasustest.

Tabel 7. Atüüpilise hemolüütilis-ureemilise sündroomi uuringusse C10-004 kaasatud patsientide ravieelsed iseärasused

Parameeter	aHUS uuring C10-004 N = 41
Aeg atüüpilise hemolüütilis-ureemilise sündroomi diagnoosimisest kuni esimese uuringuannuseni (kuudes), mediaan (min, max)	0,79 (0,03; 311)
Aeg praeguse trombootilise mikroangiopaatia kliinilisest avaldumisest kuni esimese uuringuannuseni (kuudes), mediaan (min, max)	0,52 (0,03; 19)
Ravieelne trombotsüütide arv ($\times 10^9/l$), mediaan (min, max)	125 (16; 332)
Ravieelne LDH ($\bar{U}/l$), mediaan (min, max)	375 (131; 3318)
Ravieelne eGFR ($ml/min/1,73 m^2$), mediaan (min, max)	10 (6; 53)

aHUS-i uuringus C10-004 manustati patsientidele Solirisist vähemalt 26 nädalat. Pärast algse 26-nädalase raviperioodi lõppu soovis enamik patsiente korduvat annustamist jätkata.

Pärast ravi alustamist Solirisega täheldati terminaalse komplemendi aktiivsuse vähenemist ja trombotsüütide arvu kasvu ravieelse tasemega võrreldes. Soliris vähendas komplemendi vahendatud trombootilise mikroangiopaatia aktiivsust, mida näitas trombotsüütide keskmise arvu suurenemine ravieelse tasemega võrreldes 26. nädalaks. aHUS-i uuringus C10-004 suurenes keskmine ($\pm SD$) trombotsüütide arv ravieelselt tasemelt $119 \pm 66 \times 10^9/l$ ühe nädalaga tasemeni $200 \pm 84 \times 10^9/l$; see toime püsis 26. nädalani (keskmine trombotsüütide arv ($\pm SD$) 26. nädalal: $252 \pm 70 \times 10^9/l$). Glomerulaarfiltratsiooni kiirusega mõõdetud neerufunktsioon paranes ravi ajal Solirisega. 24 patsiendist, kes vajasisid ravieelset dialüüsi, said 20 ravi ajal Solirisega dialüüsist loobuda. aHUS-i uuringu C10-004 tulemused efektiivsuse osas on esitatud tabelis 8.

Tabel 8. Prospektiivse aHUS-i uuringu C10-004 tulemused efektiivsuse osas

Efektiivsuse parameeter	aHUS-i uuring C10-004 (N = 41) 26. nädalal
Trombotsüütide arvu muutus 26. nädalaks ($10^9/l$)	111 (−122; 362)
Hematoloogiline normaliseerumine, n (%)	36 (88)
Hematoloogilise normaliseerumise mediaanne kestus, nädalates (vahemik) ¹	46 (10; 74)
Täielik trombootilise mikroangiopaatia ravivastus, n (%)	23 (56)
Täieliku trombootilise mikroangiopaatia ravivastuse mediaanne kestus, nädalates (vahemik) ¹	42 (6; 74)
Trombootilise mikroangiopaatia nähtudeta seisund, n (%)	37 (90)
95% usaldusvahemik	77; 97
Igapäevase trombootilise mikroangiopaatia protseduuri sagedus, mediaan (vahemik) enne ekulizumabi ravi ajal ekulizumabiga	0,63 (0; 1,38) 0 (0; 0,58)

¹ Andmete lõppemise tõttu (4. septembril 2012), Soliris-ravi mediaanne kestus 50 nädalat (vahemik: 13 nädalat kuni 86 nädalat).

Pikemaajaline ravi Solirisega (keskmine 52 nädalat vahemikus 15–126 nädalat) oli seotud kliiniliselt olulise paranemise kõrgema määraga täiskasvanud aHUS patsientidel. Kui ravi Solirisega kestis kauem kui 26 nädalat, saavutati lisaks kolmel patsiendil (63% patsientidest) täielik TMA ravivastus ja

veel neljal patsiendil (98% patsientidest) hematoloogiline normaliseerumine. Viimasel hindamisel, 25 patsiendil 41-st (61%) saavutati eGFR paranemine ≥ 15 ml/min/1,73 m² algväärtusest.

Refraktaarne generaliseerunud raskekujuline müasteenia

139 patsiendi kohta kahest prospektiivsest kontrolliga uuringust (uuringud C08-001 ja ECU-MG-301) ja ühest avatud jätku-uuringust (uuring ECU-MG-302) saadud andmete põhjal hinnati Solirise efektiivsust refraktaarse gMG-ga patsientide ravis.

Uuring ECU-MG-301 (REGAIN) oli 26-nädalane topelttime, randomiseeritud, platseebo-kontrolliga, mitmekeskuseline III faasi uuring Solirise kasutamise kohta patsientidel, kellel eelmised raviviisid olid ebaõnnestunud ja sümptomid püsisid. 125 patsiendist 118 (94%) läbisid 26-nädalase raviperioodi ja 117 patsienti (94%) kaasati seejärel uuringusse ECU-MG-302, mis oli avatud, mitmekeskuseline pikaajalise ohutuse ja efektiivsuse jätku-uuring, milles patsiendid said ravi Solirisega.

Uuringus ECU-MG-301 randomiseeriti gMG-ga patsiendid, kellel oli anti-AChR antikehade seroloogiline analüüs positiivne, MGFA (*Myasthenia Gravis Foundation of America*) kliinilise klassifikatsiooni järgi II kuni IV klassi haigus ja MG-ADL-i üldskoor ≥ 6 , ravile kas Solirise (n = 62) või platseeboga (n = 63). Kõikidel uuringusse kaasatud patsientidel oli refraktaarne gMG ning nad vastasid järgmistele eelnevalt määratletud kriteeriumitele:

1) 2 või rohkema immunosuppressantravi (kas kombinatsioon- või monoravina) ebaõnnestumine vähemalt ühe aasta jooksul, s.t patsientide igapäevategevused olid jätkuvalt halvenenud olenemata immunosuppressantravi saamisest

VÕI

2) vähemalt ühe immunosuppressantravi ebaõnnestumine ja korduva plasmavahetuse või IVIg vajadus sümptomite kontrolli all hoidmiseks, s.t patsiendid on vajanud viimase 12 kuu jooksul vähemalt iga 3 kuu järel lihasnõrkuse raviks regulaarset plasmavahetust või IVIg-d.

Patsiente vaktsineeriti enne Solirise ravi alustamist meningokokkvaktsiiniga või nad said profülaktilist ravi sobivate antibiootikumidega kuni 2 nädala möödumiseni vaktsineerimisest. Uuringutes ECU-MG-301 ja ECU-MG-302 oli Solirise annus täiskasvanud refraktaarse gMG-ga patsientidel 4 nädala vältel 900 mg iga 7 $\pm$ 2 päeva järel, millele järgnes 1200 mg 5. nädalal $\pm$ 2 päeva, seejärel 1200 mg iga 14 $\pm$ 2 päeva järel kuni uuringu lõpuni. Solirist manustati intravenoosse infusioonina 35 minuti jooksul.

Tabelis 9 on esitatud uuringusse ECU-MG-301 kaasatud refraktaarse gMG-ga patsientide ravieelsed andmed.

Tabel 9. Patsientide demograafilised ja haigust iseloomustavad andmed uuringus ECU-MG-301

	Soliris (n = 62)	Platseebo (n = 63)
Vanus raskekujulise müasteenia diagnoosimisel (aastates) Keskmine (min, max)	38,0 (5,9; 70,8)	38,1 (7,7; 78,0)
Naised, n (%)	41 (66,1)	41 (65,1)
Raskekujulise müasteenia kestus (aastates) Keskmine (min, max)	9,9 (1,3; 29,7)	9,2 (1,0; 33,8)
Ravieelne MG-ADL-i skoor		
Keskmine (standardhälve)	10,5 (3,06)	9,9 (2,58)
Mediaan	10,0	9,0
Ravieelne QMG skoor		
Keskmine (standardhälve)	17,3 (5,10)	16,9 (5,56)
Mediaan	17,0	16,0
Pärast diagnoosi ≥ 3 eelnevat immunosuppressantravi*, n (%)	31 (50,0)	34 (54,0)
Pärast diagnoosi varasemate ägenemistega patsientide arv, n (%)	46 (74,2)	52 (82,5)
Pärast diagnoosi varasemate raskekujulise müasteenia kriisidega patsientide arv, n (%)	13 (21,0)	10 (15,9)
Varasem toetav ventileerimine pärast diagnoosi, n (%)	15 (24,2)	14 (22,2)
Varasem intubeerimine pärast diagnoosi (MGFA V klass), n (%)	11 (17,7)	9 (14,3)

* Immunosuppressant, aga ka kortikosteroidid, asatiopriin, mükofenoolhape, metotreksaat, tsüklosporiin, takroliimus või tsüklofosfamiid.

Uuringu ECU-MG-301 esmane tulemusnäitaja oli MG igapäevaelu tegevuste profiili (*Activities of Daily Living Profile*, gMG puhul valideeritav MG-ADL – patsiendi teatatud ravitulemuse mõõtmisvahend) üldskoori muutus 26. nädalaks ravieelsega võrreldes. MG-ADL-i esmane analüüs oli halvima tulemuse kovariatsioonanalüüs, milles oli uuringu 125 patsiendi puhul keskmine tulemus Solirise kasutamisel 56,6 ja platseebo kasutamisel 68,3 ($p = 0,0698$).

Tähtis teisene tulemusnäitaja oli MG kvantitatiivse hindamissüsteemi (*Quantitative MG Scoring System*, gMG puhul valideeritav QMG – arsti teatatud ravitulemuse mõõtmisvahend) üldskoori muutus 26. nädalaks ravieelsega võrreldes. QMG esmane analüüs oli halvima tulemuse kovariatsioonanalüüs, milles oli uuringu 125 patsiendi puhul keskmine tulemus Solirise kasutamisel 54,7 ja platseebo kasutamisel 70,7 ($p = 0,0129$).

Tulemused efektiivsuse osas eelnevalt määratletud korduvate mõõtmiste analüüside põhjal esmaste ja teiseste tulemusnäitajate kohta on esitatud tabelis 10.

Tabel 10. ECU-MG-301 efektiivsusealaste tulemuste muutus 26. nädalaks ravieelsetega võrreldes

Efektiivsusealased tulemusnäitajad: üldskoori muutus 26. nädalaks ravieelsetega võrreldes	Soliris (n = 62) (SEM)	Platseebo (n = 63) (SEM)	Muutus Solirise rühmas platseeboga võrreldes – vähimruutude keskmiste vahe (95% usaldusvahemik)	p-väärtus (korduvate mõõtmiste analüüsi põhjal)
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 = keskmise standardhälve, MGC = raskekujulise müasteenia liitskoor, MG-QoL15 = raskekujulise müasteenia elukvaliteet

Uuringus ECU-MG-301 määratleti kliinilist ravivastust MG-ADL üldskoori vähemalt 3-punktilise paranemisena. 26. nädalaks saavutati Solirise rühmas päästvat ravimit mittekasutavate kliinilise ravivastusega patsientide osakaal 59,7% võrreldes platseeboga 39,7% ($p = 0,0229$).

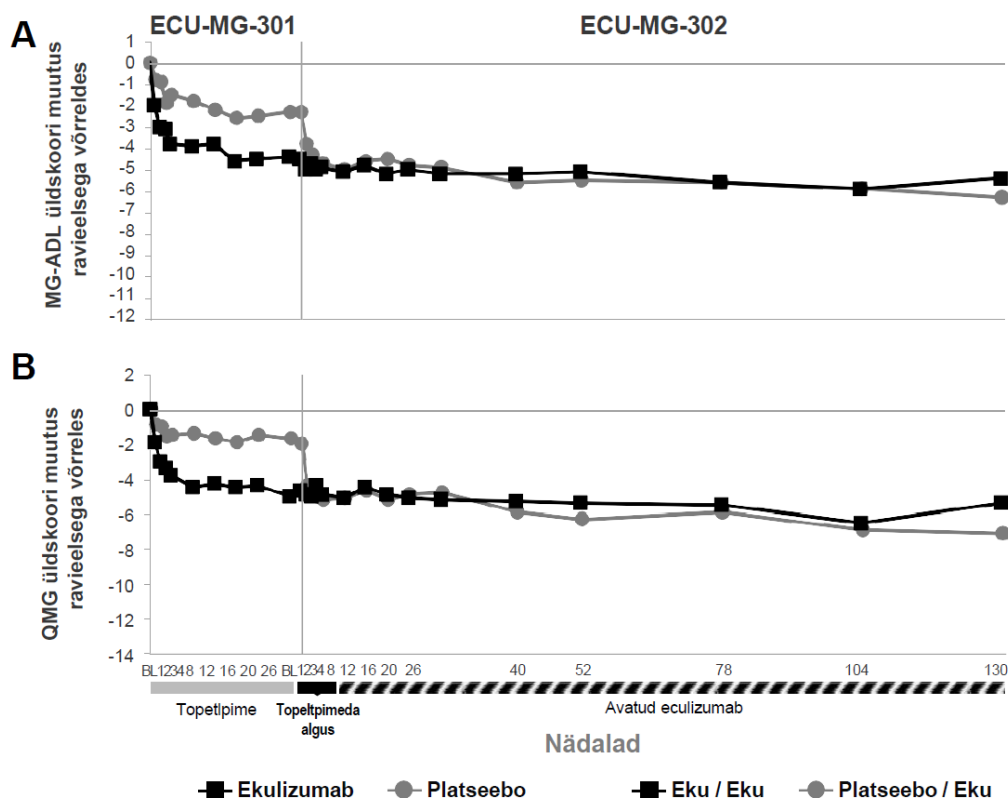
Uuringus ECU-MG-301 määratleti kliinilist ravivastust QMG üldskoori vähemalt 5-punktilise paranemisena. 26. nädalaks saavutati Solirise rühmas päästvat ravimit mittekasutavate kliinilise ravivastusega patsientide osakaal 45,2% võrreldes platseeboga 19% ($p = 0,0018$).

Tabelis 11 on esitatud ülevaade 26 nädala jooksul kliinilisest halvenemisest teatanud patsientidest ja päästvat ravimit vajanud patsientidest.

Tabel 11. Kliiniline halvenemine ja päästev ravi uuringus ECU-MG-301

Muutuja	Arv	Platseebo (N = 63)	Soliris (N = 62)
Kliinilisest halvenemisest teatanud patsientide üldarv	n (%)	15 (23,8)	6 (9,7)
Päästvat ravi vajanud patsientide üldarv	n (%)	12 (19,0)	6 (9,7)

Uuringusse ECU-MG-301 kaasatud 125 patsiendist 117 kaasati hiljem pikaajalisse jätku-uuringusse (uuring ECU-MG-302), milles kõik said Solirist. Varem uuringus ECU-MG-301 Solirist saanud patsientidel püsis Solirise toime kõigi mõõtude järgi (MG-ADL, QMG, MGC ja MG-QoL15) veel 130 nädala jooksul, mil neid raviti ekulizumabiga uuringus ECU-MG-302. Patsientidel, kes said uuringus ECU-MG-301 platseebot (platseebo/ekulizumabi rühm uuringus ECU-MG-302), tekkis paranemine pärast ravi alustamist ekulizumabiga uuringus ECU-MG-302 ja püsis rohkem kui 130 nädalat. Joonisel 1 on esitatud MG-ADL (A) ja QMG (B) muutus ravieelsetega võrreldes pärast 26-nädalast ravi uuringus ECU-MG-301 ja pärast 130-nädalast ravi ($n = 80$ patsienti) uuringus ECU-MG-302.



Joonis 1. MG-ADL (1A) ja QMG (1B) keskmised muutused ravieelsega võrreldes uuringutes ECU-MG-301 ja ECU-MG-302

Uuringus ECU-MG-302 oli arstidel lubatud taustravi immunosuppressantidega kohandada. Sel juhul täheldati 65,0% patsientidest vähemalt ühe immunosuppressandi ööpäevase annuse vähenemist; 43,6% patsientidest lõpetati olemasoleva immunosuppressantravi kasutamine. Immunosuppressantravi muutmise kõige sagedam põhjuse oli MG sümptomite paranemine.

Kliinilistes uuringutes raviti Solirisega 22 (17,6%) eakat refraktaarse gMG-ga patsienti (vanuses > 65 aastat). Vanusega seotud olulisi erinevusi ohutuses ja efektiivsuses ei täheldatud.

Nägemisnärv neuromüeliidi spektri häire

Solirise efektiivsust ja ohutust NMOSD-ga patsientide ravis hinnati ühest kontrollrühmaga uuringust (uuring ECU-NMO-301) saadud 143 patsiendi ja ühest avatud jätku-uuringust (uuring ECU-NMO-302) saadud 119 patsiendi andmete põhjal.

Uuring ECU-NMO-301 oli topeltpime, randomiseeritud, platseebo-kontrolliga, mitmekeskuseline III faasi uuring Solirise kasutamise kohta NMOSD-ga patsientidel.

Uuringus ECU-NMO-301 randomiseeriti NMOSD-ga patsiendid, kellel oli AQP4-vastaste antikehade seroloogiline test positiivne ja kellel oli olnud viimase 12 kuu jooksul vähemalt 2 retsidiivi või viimase 24 kuu jooksul 3 retsidiivi, millest vähemalt 1 retsidiiv oli 12 kuu jooksul enne skriinimist, ning laiendatud puudestaatus skaala (*Expanded Disability Status Scale*, EDSS) skoor ≤ 7 , suhtega 2 : 1 saama ravi, kas Solirise ($n = 96$) või platseeboga ($n = 47$). Patsiendid võisid saada uuringu ajal taustravi stabiilses annuses immunosuppressantidega, välja arvatud rituksimab ja mitoksantroon.

Patsientidele tehti kas meningokokivastane vaktsineerimine vähemalt 2 nädalat enne ravi alustamist Solirisega või nad said profülaktilist ravi sobiva antibiootikumiga kuni 2 nädala möödumiseni vaktsineerimisest. Eculizumabi NMOSD raviks kasutamise kliinilises arendusprogrammis oli Solirise annus NMOSD-ga täiskasvanud patsientidel 900 mg iga 7 ± 2 päeva järel 4 nädala jooksul, millele

järgnes ravi 1200 mg 5. nädalal ± 2 päeva, ning seejärel 1200 mg iga 14 ± 2 päeva järel kuni uuringu lõpuni. Solirist manustati intravenoosse infusioonina 35 minuti jooksul.

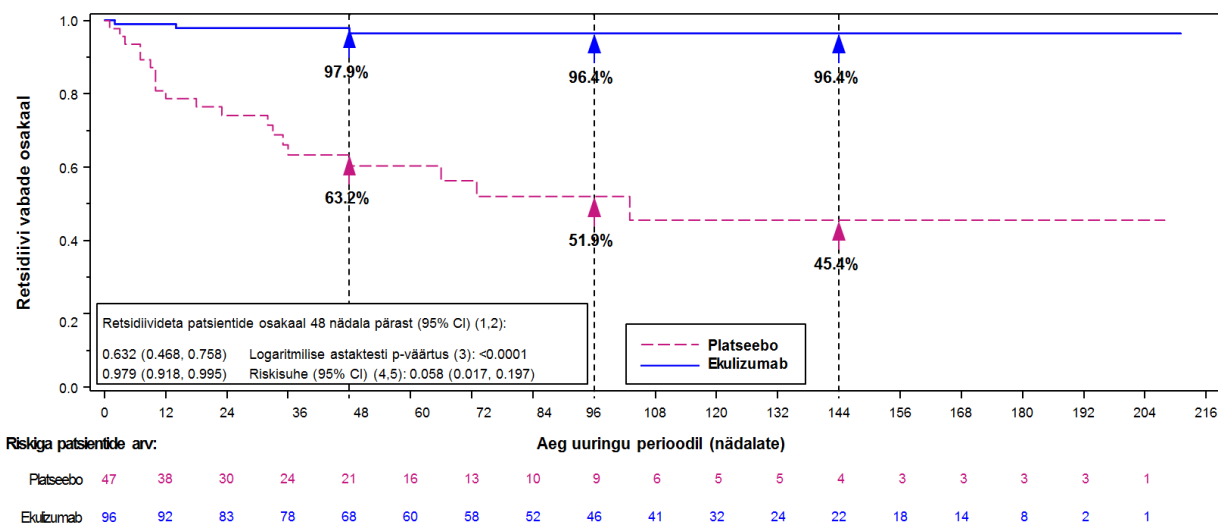
Enamik (90,9%) patsientidest olid naised. Ligikaudu pooled olid valgenahalised (49,0%). Mediaanvanus uuringuravimi esimese annuse manustamisel oli 45 aastat.

Tabel 12. Patsientide haiguse anamnees ja ravieelsed demograafilised andmed uuringus ECU-NMO-301

Muutuja	Statistiline näitaja	Platseebo (N = 47)	Ekulizumab (N = 96)	Kokku (N = 143)
NMOSD anamnees				
Vanus NMOSD algsel kliinilisel avaldumisel (aastates)	Keskmine (standardh älve)	38,5 (14,98)	35,8 (14,03)	36,6 (14,35)
	Mediaan	38,0	35,5	36,0
	Min; max	12; 73	5; 66	5; 73
Aeg NMOSD algsest kliinilisest avaldumisest uuringuravimi esimese annuseni (aastates)	Keskmine (standardh älve)	6,601 (6,5863)	8,156 (8,5792)	7,645 (7,9894)
	Mediaan	3,760	5,030	4,800
	Min; max	0,51; 29,10	0,41; 44,85	0,41; 44,85
Retsidiivide varasem aastane sagedus 24 kuu jooksul enne skriinimist	Keskmine (standardh älve)	2,07 (1,037)	1,94 (0,896)	1,99 (0,943)
	Mediaan	1,92	1,85	1,92
	Min; max	1,0; 6,4	1,0; 5,7	1,0; 6,4
Ravieelsed näitajad				
Ravieelne EDSS-i skoor	Keskmine (standardh älve)	4,26 (1,510)	4,15 (1,646)	4,18 (1,598)
	Mediaan	4,00	4,00	4,00
	Min; max	1,0; 6,5	1,0; 7,0	1,0; 7,0
Ei saanud algvisiidil immunosupressant ravi	n (%)	13 (27,7)	21 (21,9)	34 (23,8)

Lühendid: EDSS = laiendatud puudestaatus skaala (*Expanded Disability Status Scale*); max = maksimum; min = miinimum; NMOSD = nägemisnärvi neuromüeliidi spektri häire (*neuromyelitis optica spectrum disorder*).

Uuringu ECU-NMO-301 esmane tulemusnäitaja oli aeg esimese uuringu ajal avalduva retsidiivini, mille osas langetas otsuse sõltumatu komisjon, kellele kohaldus pimemenetlus. Ekulizumabi kasutamisel täheldati platseeboga võrreldes olulist mõju komisjoni otsuse põhjal uuringu kestel avalduva esimese retsidiivini kulunud ajale (riski suhteline vähenemine 94%; riskitiheduste suhe 0,058; $p < 0,0001$) (joonis 2). Olenemata sellest, kas Solirist saanud patsiendid said samaaegset immunosupressioonravi või mitte, oli neil komisjoni otsuse põhjal uuringu kestel avalduva esimese retsidiivini kuluva aja parenemine sarnane.



Joonis 2. Kaplani-Meieri elulemuse prognoosid komisjoni otsuse põhjal uuringu kestel avalduva esimese retsidiivini kuluva aja alusel uuringus ECU-NMO-301 – täielik analüüsikogum

Stratifitseeritud analüüsid põhinevad neljal randomiseerimiskihil:

(i) madal EDSS randomiseerimisel ($\leq 2,0$), (ii) kõrge EDSS ($\geq 2,5$ kuni ≤ 7) ja randomiseerimisel varem ravimata, (iii) kõrge EDSS ($\geq 2,5$ kuni ≤ 7) ja randomiseerimisel sama(de) immunosupressioonravi(de)ga jätkamine pärast viimast retsidiivi, (iv) kõrge EDSS ($\geq 2,5$ kuni ≤ 7) ja randomiseerimisel immunosupressioonravi muudetud pärast viimast retsidiivi.

- 1 Kaplani-Meieri hinnangufunktsiooni meetodi põhjal.
- 2 Komplementaarse log-log muundamise põhjal.
- 3 Stratifitseeritud logaritmilise astaktesti põhjal.
- 4 Stratifitseeritud Coxi võrdeliste riskide mudeli põhjal.
- 5 Waldi usaldusvahemik.

Lühendid: CI = usaldusvahemik; EDSS = laiendatud puudestaatus skaala; IST = immunosupressioonravi

Märkus. Patsiendid, kellel ei esinenud komisjoni otsuse põhjal uuringu kestel avalduvat retsidiivi, tsenseeriti uuringuperioodi lõpus.

Komisjoni otsuse põhjal uuringu kestel avalduva retsidiivi aastase esinemissageduse (ARR) suhe (95% usaldusvahemik) ekulizumabi kasutamisel võrreldes platseeboga oli 0,045 (0,013; 0,151), mis kujutab endast platseeboga võrdluses ekulizumabiga ravitavate patsientide puhul komisjoni otsuse põhjal uuringu kestel avalduva retsidiivi aastase esinemissageduse suhtelist vähenemist 95,5% võrra ($p < 0,0001$) (tabel 13).

Tabel 13. Komisjoni otsuse põhjal uuringu kestel avalduva retsidiivi aastane esinemissagedus uuringus ECU-NMO-301 – täielik analüüsikogum

Muutuja	Statistiline näitaja	Platseebo (N = 47)	Ekulizumab (N = 96)
Retsidiivide üldarv	Summaarne hulk	21	3
Patsiendiaastate üldarv uuringuperioodil	n	52,41	171,32
Komisjoni otsuse põhjal uuringu kestel avalduva retsidiivi kohandatud aastane esinemissagedus (ARR) ^a	Esinemissagedus	0,350	0,016
	95% usaldusvahemik	0,199; 0,616	0,005; 0,050
Ravi mõju ^a	Esinemissageduste suhe (ekulizumab/platseebo)	...	0,045
	95% usaldusvahemik	...	0,013; 0,151
	p-väärtus	...	< 0,0001

^a Poissoni regressiooni põhjal, mida on kohandatud randomiseerimiskihide ja skriinimisele eelnenud 24 kuul täheldatud varasema retsidiivi aastase esinemissageduse suhtes.

Lühendid: ARR = retsidiivide aastane esinemissagedus.

Platseebot saanud patsientidega võrreldes olid raviks Solirist saanud patsientidel täheldatavad järgmised väiksemad aastased esinemissagedused: haiglaravi (0,04 Solirise korral vs. 0,31 platseebo korral), intravenoosse kortikosteroidi manustamine ägedate retsidiivide raviks (0,07 Solirise korral vs. 0,42 platseebo korral) ja ravi otstarbel tehtav plasmavahetus (0,02 Solirise korral vs. 0,19 platseebo korral).

Teistes sekundaarsetes tulemusnäitajates algtasemelt kuni uuringu lõpuni avaldunud muutuste jaotumises oli ravi ekulizumabiga platseebost tulemuslikum kõigi neuroloogilise puude (EDSS-i skoor [nominaalne $p = 0,0597$] ja mRS [nominaalne $p = 0,0154$]), funktsionaalse puude (HAI [nominaalne $p = 0,0002$]) ja elukvaliteedi (EQ-5D VAS [nominaalne $p = 0,0309$] ning EQ-5D indeksi [nominaalne $p = 0,0077$]) parameetrite alusel.

Uuringu ECU-NMO-302 lõplik analüüs tõendab ekulizumabiraviga kaasneva uuringu kestel avalduva retsidiivi aastase esinemissageduse märkimisväärset ja kliiniliselt olulist vähenemist (raviarsti hinnangul) lähtudes varasema retsidiivide aastase esinemissageduse (24 kuud enne uuringusse ECU-NMO-301 skriinimist) mediaanset (minimaalne, maksimaalne) muutust ($-1,825$ [$-6,38$; $1,02$], $p < 0,0001$).

Uuringus ECU-NMO-302 oli arstidel lubatud taustravi immunosupressantidega kohandada. Sel juhul oli kõige sagedam muutus immunosupressantravis selle raviannuse vähenemine, mis esines 21,0% patsientidest. Lisaks lõpetati 15,1% patsientidest olemasoleva immunosupressantravi kasutamine.

Solirise (ekulizumabi) kasutamist NMOSD-ga patsientide ägedate retsidiivide ravis ei ole uuritud.

Lapsed

Paroksüsmaalne öine hemoglobinuuria

Uuringus M07-005 manustati Solirist kokku 7 paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga patsiendile mediaanse kehakaaluga 57,2 kg (vahemikus 48,6 kuni 69,8 kg) ja vanuses 11 kuni 17 aastat (mediaanne vanus: 15,6 aastat).

Lastel kaasnes ettenähtud annustamisskeemikohase ekulizumabiraviga intravaskulaarse hemolüüsi vähenemine, mõõdetuna seerumi LDH-tasemega. Selle tulemusena vähenes ka märgatavalt või kadus vereülekannete vajadus ja hakkas paranema üldine funktsioon. Paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga laste ekulizumabravi efektiivsus tundub olevat kooskõlas paroksüsmaalse öise hemoglobinuuria otsustava tähtsusega uuringutesse (C04-001 ja C04-002) kaasatud paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga täiskasvanud patsientide tulemustega (tabelid 3 ja 14).

Tabel 14. Efektiivsusega seotud tulemused laste paroksüsmaalse öise hemoglobinuuria uuringus M07-005

	Keskmine (standardhälve)	p-väärtus	
		Wilcoxon märgistatud astaktest	Paarisvalimi t- test
LDH väärtuse muutus algväärtusest 12. nädalaks (Ü/l)	-771 (914)	0,0156	0,0336
LDH AUC (Ü/l x päev)	-60 634 (72 916)	0,0156	0,0350
Plasma vaba hemoglobiini muutus algväärtusest 12. nädalaks (mg/dl)	-10,3 (21,13)	0,2188	0,1232
III tüüpi punaliblede kloonide suuruse muutus algväärtusest (hälbivate rakkude protsent)	1,80 (358,1)		
Muutus algväärtusest PedsQL™ 4.0 üldisel põhiskaalal 12. nädalaks (patsiendid)	10,5 (6,66)	0,1250	0,0256
Muutus algväärtusest PedsQL™ 4.0 üldisel põhiskaalal 12. nädalaks (lapsevanemad)	11,3 (8,5)	0,2500	0,0737
Muutus algväärtusest PedsQL™ mitmemõõtmelisel väsimuse skaalal 12. nädalaks (patsiendid)	0,8 (21,39)	0,6250	0,4687
Muutus algväärtusest PedsQL™ mitmemõõtmelisel väsimuse skaalal 12. nädalaks (lapsevanemad)	5,5 (0,71)	0,5000	0,0289

Atüüpiline hemolüütilis-ureemiline sündroom

aHUS-i uuringus C09-001r said ravi Solirisega kokku 15 last (vanuses 2 kuud kuni alla 12 eluaasta). 47% patsientidest leiti komplementi reguleeriva faktori mutatsioon või autoantikeha. Aja mediaan aHUS-i diagnoosist kuni Solirise esimese annuseni oli 14 kuud (vahemik < 1, 110 kuud). Aja mediaan olemasolevatest trombootilise mikroangiopaatia ilmingutest kuni Solirise esimese annuseni oli 1 kuu (vahemik < 1 kuni 16 kuud). Alla 2-aastastel lastel (n = 5) oli ravi kestuse mediaan Solirisega 16 nädalat (vahemikus 4 kuni 70 nädalat) ja 2 kuni alla 12-aastastel lastel (n = 10) 31 nädalat (vahemikus 19 kuni 63 nädalat).

Kokkuvõtlikult võib öelda, et efektiivsuse tulemused nendel lastel olid kooskõlas efektiivsuse tulemustega patsientidel, kes olid kaasatud aHUS-i pöördelise tähtsusega uuringutesse C08-002 ja C08-003 (tabel 6). Ükski laps ei vajanud ravi ajal Solirisega esmakordselt dialüüsi.

Tabel 15. Efektiivsuse tulemused aHUS-i uuringusse kaasatud lastel C09-001r

Efektiivsuse parameeter	< 2 aastat (n = 5)	2 kuni < 12 aastat (n = 10)	< 12 aastat (n = 15)
Normaliseerunud trombotsüütide arvuga patsiendid, n (%)	4 (80)	10 (100)	14 (93)
Patsiendid, kes saavutasid trombootilise mikroangiopaatia episoodide puudumise, n (%)	2 (40)	5 (50)	7 (50)
Trombootilise mikroangiopaatia ravi sagedus, mediaan (vahemik)			
Sagedus päevas enne ekulizumabi manustamist	1 (0; 2)	< 1 (0,07; 1,46)	< 1 (0; 2)
Sagedus päevas pärast ekulizumabi manustamist	< 1 (0; < 1)	0 (0; < 1)	0 (0; < 1)
Patsiendid, kellel paranes eGFR ≥ 15 ml/min/1,73 m ² , n (%)	2 (40)	6 (60)	8 (53)

Lastel, kellel esines enne ekulizumabravi lühema aja jooksul olemasolevate trombootilise mikroangiopaatia raskeid kliinilisi ilminguid, kaasnes ekulizumabraviga trombootilise mikroangiopaatia kontrolli alla saamine ja neerufunktsiooni paranemine (tabel 15).

Lastel, kellel esines enne ekulizumabravi pikema aja jooksul olemasolevate trombootilise mikroangiopaatia raskeid kliinilisi ilminguid, kaasnes ekulizumabraviga trombootilise mikroangiopaatia kontrolli alla saamine. Kuid eelneva pöördumatu neerukahjustuse tõttu neerufunktsioonis muutusi ei olnud (tabel 16).

Tabel 16. Efektiivsuse tulemused lastel olemasolevate trombootilise mikroangiopaatia raskete kliiniliste ilmingute kestvuse uuringus C09-001r

	Olemasolevate trombootilise mikroangiopaatia raskete kliiniliste ilmingute kestvus	
	< 2 kuud N = 10 (%)	> 2 kuud N = 5 (%)
Normaliseerunud trombotsüütide arv	9 (90)	5 (100)
Patsiendid, kes saavutasid trombootilise mikroangiopaatia sümptomite puudumise	8 (80)	3 (60)
Patsiendid, kes saavutasid trombootilise mikroangiopaatia episoodide puudumise	7 (70)	0
Patsiendid, kellel paranes eGFR ≥ 15 ml/min/1,73 m ² , n (%)	7 (70)	0*

*Ühel patsiendil paranes glomerulaarfiltratsiooni kiirus pärast neeru siirdamist.

aHUS-i uuringus C10-003 manustati Solirist kokku 22 lapsele ja noorukile (vanuses 5 kuud kuni 17 aastat).

Uuringus C10-003, millesse kaasamiseks pidi patsientide trombotsüütide arv olema < normi alapiiri (LLN) ning neil pidi olema tõendeid hemolüüsisist, näiteks seerumi LDH tase üle normi ülempiiri ja seerumi kreatiniinitase ≥ 97 protsentiili vanuse kohta, vajamata kroonilist dialüüsi. Patsientide vanuse mediaan oli 6,5 aastat (vahemik: 5 kuud kuni 17 aastat). aHUS-i uuringusse C10-003 kaasatud patsientide ADAMTS-13 tase oli üle 5%. 50%-l patsientidest oli määratud kindlaks komplementi

reguleeriva faktori mutatsioon või autoantikehad. Kokku 10 patsienti raviti enne ekulizumabi PE/PI-ga. Tabelis 17 on esitatud kokkuvõtte atüüpilise hemolüütilis-ureemilise sündroomi uuringusse C10-003 kaasatud patsientide põhilistest ravieelsetest kliinilistest ja haigusega seotud iseärasustest.

Tabel 17. aHUS-i uuringusse C10-003 kaasatud laste ja noorukite põhilised ravieelsed kliinilised ja haigusega seotud iseärasused

Parameeter	1 kuu kuni < 12 aastat (N = 18)	Kõik patsiendid (N = 22)
Aeg atüüpilise hemolüütilis-ureemilise sündroomi diagnoosimisest esimese uuringuannuseni (kuudes), mediaan (min, max)	0,51 (0,03; 58)	0,56 (0,03; 191)
Aeg praeguse trombootilise mikroangiopaatia kliinilisest avaldumisest kuni esimese uuringuannuseni (kuudes), mediaan (min, max)	0,23 (0,03; 4)	0,20 (0,03; 4)
Ravieelne trombotsüütide arv ($\times 10^9/l$), mediaan (min, max)	110 (19; 146)	91 (19; 146)
Ravieelne LDH (Ü/l), mediaan (min, max)	1510 (282; 7164)	1244 (282; 7164)
Ravieelne eGFR (ml/min/1,73 m ²), mediaan (min, max)	22 (10; 105)	22 (10; 105)

aHUS-i uuringus C10-003 manustati patsientidele Solirist vähemalt 26 nädalat. Pärast algse 26-nädalase raviperioodi lõppu soovis enamik patsiente korduvat annustamist jätkata. Pärast ravi alustamist Solirisega täheldati kõikidel patsientidel terminaalse komplemendi aktiivsuse vähenemist. Soliris vähendas komplemendi vahendatud trombootilise mikroangiopaatia aktiivsust, mida näitas trombotsüütide keskmise arvu suurenemine ravieelse tasemega võrreldes 26. nädalaks. aHUS-i uuringus C10-003 suurenes keskmine ($\pm$ SD) trombotsüütide arv ravieelselt tasemelt $88 \pm 42 \times 10^9/l$ ühe nädalaga tasemeni $281 \pm 123 \times 10^9/l$; see toime püsis 26. nädalani (keskmine trombotsüütide arv ($\pm$ SD) 26. nädalal: $293 \pm 106 \times 10^9/l$). Glomerulaarfiltratsiooni kiirusega mõõdetud neerufunktsioon paranes ravi ajal Solirisega. 11 patsiendist, kes vajasisid ravieelset dialüüsi, ei vajanud pärast 15. uuringupäeva dialüüsi enam 9. Ravivastused olid sarnased kõikides vanustes alates 5 kuust kuni 17 aastani. aHUS-i uuringus C10-003 olid ravivastused Solirisele sarnased nii komplemendi reguleeriva faktori valke kodeerivate geenide kindlaksmääratud mutatsioonidega kui ka nende geenimutatsioonideta ja H-faktori autoantikehadega patsientidel.

aHUS-i uuringu C10-003 tulemused efektiivsuse osas on esitatud tabelis 18.

Tabel 18. Prospektiivse aHUS-i uuringu C10-003 tulemused efektiivsuse osas

Efektiivsuse parameeter	1 kuu kuni < 12 aastat (N = 18) 26. nädalal	Kõik patsiendid (N = 22) 26. nädalal
Täielik hematoloogiline normaliseerumine, n (%)	14 (78)	18 (82)
Täieliku hematoloogilise normaliseerumise mediaanne kestus, nädalates (vahemik) ¹	35 (13; 78)	35 (13; 78)
Täielik trombootilise mikroangiopaatia ravivastus, n (%)	11 (61)	14 (64)
Täieliku trombootilise mikroangiopaatia ravivastuse mediaanne kestus, nädalates (vahemik) ¹	40 (13; 78)	37 (13; 78)
Trombootilise mikroangiopaatia nähtudeta seisund, n (%)	17 (94)	21 (96)
95% usaldusvahemik	–	77; 99
Igapäevase trombootilise mikroangiopaatia protseduuri sagedus, mediaan (vahemik) enne ekulizumabi ravi ajal ekulizumabiga	–	0,4 (0; 1,7)
eGFR-i paranemine ≥ 15 ml/min/1,73 m ² , n (%)	16 (89)	19 (86)
eGFR-i muutus (≥ 15 ml/min/1,73 m ²) 26. nädalaks, mediaan (vahemik)	64 (0; 146)	58 (0; 146)
Kroonilise neerupuudulikkuse paranemine ≥ 1 staadiumi võrra, n (%)	14/16 (88)	17/20 (85)
PE/PI vajaduseta seisund, n (%)	16 (89)	20 (91)
Uue dialüüsi vajaduseta seisund, n (%)	18 (100)	22 (100)
95% usaldusvahemik	–	85; 100

¹ Andmete lõppemise tõttu (12. oktoobril 2012), Soliris-ravi mediaanne kestus 44 nädalat (vahemik: 1 annus kuni 88 nädalat).

Pikemaajaline ravi Solirisega (mediaan 55 nädalat vahemikus 1 päev kuni 107 nädalat) oli seotud kliiniliselt olulise paranemise kõrgema määraga aHUS-ga lastel ja noorukitel. Kui ravi Solirisega kestis kauem kui 26 nädalat, saavutati lisaks ühel patsiendil (68% patsientidest) täielik TMA ravivastus ja veel kahel patsiendil (91% patsientidest) hematoloogiline normaliseerumine. Viimasel hindamisel, 19 patsiendil 22-st (86%) saavutati eGFR paranemine ≥ 15 ml/min/1,73 m² algväärtusest. Ükski Solirisega ravi saanud patsient ei vajanud uut dialüüsi.

Refraktaarne generaliseerunud raskekujuline müasteenia

Uuringus ECU-MG-303 said Solirist kokku 11 refraktaarse gMG-ga last. Ravitud patsientide kehakaalu mediaan oli uuringu alguses 59,7 kg (vahemik 37,2 kuni 91,2 kg) ja vanuse mediaan skriinimisel 15 aastat (vahemik 12 kuni 17 aastat). Kõik uuringusse kaasatud patsiendid olid refraktaarse gMG-ga ning vastasid ühele või mitmele tingimusele järgmistest:

1. Ebaõnnestunud ravi ≥ 1 aasta jooksul vähemalt 1 immunosupressandiga, määratletud kui: (i) püsiv nõrkus koos häiretega igapäevatoimingutes või (ii) raskekujulise müasteenia ägenemine ja/või kriis ravi ajal või (iii) immunosupressantravi talumatus kas kõrvaltoime või kaasuva(te) haigus(t)e tõttu.
2. Vajavad sümptomite kontrolli all hoidmiseks säilitusraviks plasmavahetust või IVIg-ravi (st patsiendid, kes skriinimisele eelnenud 12 kuu jooksul vajasisid regulaarselt vähemalt iga 3 kuu järel plasmavahetust või IVIg-ravi).

Uuringusse ECU-MG-303 kaasatud refraktaarse gMG-ga laste algandmed on esitatud tabelis 19.

Tabel 19. Patsientide demograafilised ja haigust iseloomustavad andmed uuringus ECU-MG-303

	Ekulizumab (n = 11)	
Naised	n (%)	9 (81,8%)
Raskekujulise müasteenia kestus (aeg MG diagnoosist uuringuravimi võtmise esimese päevani [aastates])	Keskmine (standardhälve) Mediaan (min, max)	3,99 (2,909) 2,90 (0,1; 8,8)
Ravieelne MG-ADL-i üldskoor	Keskmine (standardhälve) Mediaan (min, max)	5,0 (5,25) 4,0 (0; 19)
Ravieelne QMG üldskoor	Keskmine (standardhälve) Mediaan (min, max)	16,7 (5,64) 15,0 (10; 28)
MGFA klassifikatsioon skriinimisel	n (%)	
IIa		2 (18,2)
IIb		3 (27,3)
IIIa		3 (27,3)
IIIb		0
IVa		3 (27,3)
IVb		0
Varasema MG ägenemisega, sh MG kriisiga patsiendid alates diagnoosimisest	n (%)	
Ei		4 (36,4)
Jah		7 (63,6)
Ägenemine		6 (54,5)
MG kriis		3 (27,3)
Pidev IVIg-ravi uuringuga liitumise ajal	n (%)	
Jah		6 (54,5)
Ei		5 (45,5)
Immunosuppressantravide arv uuringu alguses	n (%)	
0		2 (18,2)
1		4 (36,4)
2		5 (45,5)
Patsiendid, kes uuringu alguses olid saanud mis tahes immunosuppressantravi ^a n (%)	n (%)	
Kortikosteroidid		8 (72,7)
Asatiopriin		1 (9,1)
Mükofenoolhape		2 (18,2)
Takroliimus		3 (27,3)

^a Immunosuppressantravi hulka kuulusid kortikosteroidid, asatiopriin, tsüklofosfamiid, tsüklosporiin, metotreksaat, mükofenoolhape või takroliimus. Ükski patsient ei saanud uuringu alguses tsüklosporiini, tsüklofosfamiidi ega metotreksaati.

Lühendid: IVIg = intravenoosne immunoglobuliin; max = maksimaalne; MG = raskekujuline müasteenia; MG-ADL = MG igapäevaelu tegevuste profiil (*Myasthenia Gravis Activities of Daily Living profile*); MGFA = Ameerika müasteeniafond (*Myasthenia Gravis Foundation of America*); min = minimaalne; QMG = raskekujulise müasteenia raskusastme kvantitatiivne skoor (*Quantitative Myasthenia Gravis score for disease severity*).

Uuringu ECU-MG-303 esmane tulemusnäitaja oli QMG üldskoori muutus ajas võrreldes ravieelsega, sõltumata päästva ravi kasutamisest. Solirisega ravitud lastel ilmnas 26-nädalasel esmase hindamise raviperioodil statistiliselt oluline QMG üldskoori paranemine võrreldes ravieelsega. Uuringu ECU-MG-303 esmaste ja teiseste tulemusnäitajate tulemused on tabelis 20.

Solirisega ravimise efektiivsus refraktaarse gMG-ga lastel oli kooskõlas kesksesse uuringusse ECU-MG-301 kaasatud refraktaarse gMG-ga täiskasvanutel täheldatuga (tabel 10).

Tabel 20. Efektiivsuse tulemused uuringus ECU-MG-303

Efektiivsuse tulemusnäitajad: üldskoori muutus 26. nädalaks võrreldes ravieelsega	LS keskmine (SEM) 95% CI
QMG	-5,8 (1,2) (-8,40; -3,13) n ^a = 10
MG-ADL-i üldskoor	-2,3 (0,6) (-3,63; -1,03) n ^a = 10
MGC üldskoor	-8,8 (1,9) (-12,92; -4,70) n ^a = 10

n^a on patsientide arv 26. nädalal.

Lühendid: CI = usaldusvahemik (*confidence interval*); LS = vähimruudud (*least squares*); MG-

ADL = raskekujulise müasteeniaga igapäevaelu tegevuste profiil (*Myasthenia Gravis Activities of Daily Living profile*); MGC = raskekujulise müasteenia liitskoor (*Myasthenia Gravis Composite*); QMG = raskekujulise müasteenia raskusastme kvantitatiivne skoor (*Quantitative Myasthenia Gravis score for disease severity*); SEM = keskmise standardhälve (*standard error of mean*)

Uuringus ECU-MG-303 määratleti kliinilist ravivastust QMG ja MG-ADL-i üldskoori vastavalt vähemalt 5-punktilise ja 3-punktilise paranemisena võrreldes ravieelsega. 26. nädalaks oli QMG ja MG-ADL-i üldskoori järgi kliinilise ravivastusega patsientide osakaal vastavalt 70% ja 50%, sõltumata päästeravist. 10 patsienti, kes käisid visiidil 26. nädalal, saavutasid 26. nädalaks MGFA sekkumisjärgse staatuse (MGFA-PIS) paranemise. Seitse (70%) patsienti saavutas 26. nädalaks refraktaarse gMG minimaalse avaldumise.

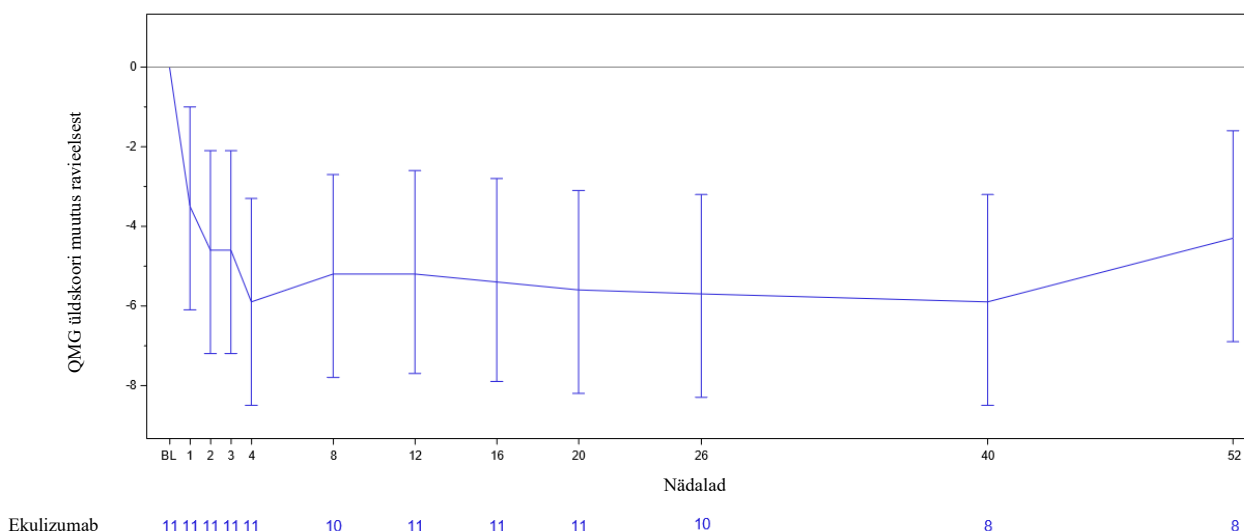
Esmase hindamise raviperioodil täheldati 1 patsiendil (9,1%) kliinilist halvenemist (MG kriisi) ning see nõudis päästeravi (plasmavahetust), mis toimus uuringu 22. ja 24. nädala visiitide vahelisel ajal. Sel põhjusel ja arsti otsuse tõttu ei läbinud see patsient pärast 20. nädalat QMG, MG-ADL-i ega muid efektiivsuse hindamisi ega liitunud ka jätku-uuringuga. Jätkuperioodil tekkis kliiniline halvenemine (MG kriis) veel 2 patsiendil, kes vajasisid päästeravi (ühel juhul kliinilise halvenemise tõttu plasmavahetus ja IVIg ning teisel juhul IVIg ja 2 lisaravi ekulizumabiga).

Refraktaarse gMG-ga lastel (uuring ECU-MG-303) vähendati kogu uuringu perioodil raskekujulise müasteenia sümptomite leevenemise tõttu 4 patsiendil 11-st (36,4%) igapäevast immunosupressandi või antikoliinesteraasi annust. Jätkuperioodi ajal tuli veel ühel patsiendil (9,1%) MG sümptomite leevenemise ja seejärel halvenemise tõttu igapäevast annust kõigepealt vähendada ja seejärel suurendada ning 1 patsient alustas MG sümptomite halvenemise tõttu uut kortikosteroidravi.

Pikaajaline efektiivsus

Kõik esmase raviperioodi läbinud patsiendid (N = 10) liikusid edasi jätkuperioodi, kus ravi kestis kuni 208 nädalat. Jätkuperioodi läbis ainult kaks patsienti. Jätkuperioodi ajal katkestas uuringu kaheksa osalejat, sealhulgas 4 osalejat, kes läksid üle müügiloleva Solirise või Ultomirise ravile või liikusid teise käimasolevasse Ultomirise pediaatrilisse uuringusse.

Patsientide ravivastus jäi kogu uuringu jooksul püsima ning oli sarnase ulatusega, nagu oli teatatud esmase raviperioodi ajal.



Joonis 3. QMG üldskoori muutus ravieelsest (vähimruutude keskmine ja 95% usaldusvahemik) sõltumata päästeravist 1. kuni 52. nädalal, kasutades kordusmõõtmiste mudelit

Märkus. Ravieelne väärtus on määratletud kui viimane olemasolev hinnang enne esimest uuringuravimi infusiooni.

Märkus. Hinnangulised väärtused põhinevad kordusmõõtmiste segamudelil (MMRM), mis hõlmas visiidi komponente ja ravieelset väärtust.

Keskmine võrdub 0. Kasutati liitsümmeetria kovariatsioonistruktuuri.

Nägemisnärvi neuromüeliidi spektri häire

Euroopa Ravimiamet on loobunud kohustusest esitada Solirisega läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta NMOSD ravis (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Farmakokineetika ja ravimi metabolism

Biotransformatsioon

Inimese antikehad teevad läbi endotsütootilise seedeprotsessi retikuloendoteliaalse süsteemi rakkudes. Ekulizumab sisaldab ainult looduslikke aminohappeid ega tekita teadaolevaid aktiivseid metaboliite. Inimese antikehi kataboliseerivad valdavad lüsoosomaalsed ensüümid väikesteks peptiidideks ja aminohapeteks.

Eritumine

Solirise maksa, neerude, kopsude või seedetrakti kaudu toimuva eritumise/eliminatsiooni hindamiseks ei ole spetsiifilisi uuringuid läbi viidud. Normaalsete neerude kaudu antikehi ei eritu ning need jäävad oma suuruse tõttu filtreerumata.

Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

40 paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga patsiendil hinnati ühe kompartmendiga mudeli abil farmakokineetilisi parameetreid pärast korduvate annuste manustamist. Keskmine kliirens oli $0,31 \pm 0,12$ ml/h/kg, keskmine jaotusmaht $110,3 \pm 17,9$ ml/kg ja keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg $11,3 \pm 3,4$ päeva. Stabiilne seisund saavutatakse PNH-ga täiskasvanute annustamisskeemi kasutamisel 4 nädalaga.

PNH-ga patsientidel on farmakodünaamiline aktiivsus otseses korrelatsioonis ekulizumabi kontsentratsiooniga seerumis ning madalaima taseme hoidmine üle ≥ 35 mikrogrammi/ml blokeerib sisuliselt täielikult hemolüütilise aktiivsuse enamikul PNH-ga patsientidel.

Teises populatsiooni farmakokineetilises analüüsis, mis kasutas standardset ühekambrilist mudelit, kasutati korduvate annuste manustamisel saadud farmakokineetilisi andmeid, mis pärinesid 37-lt aHUS-iga patsiendilt, kes said Solirise soovitatavat raviskeemi uuringutes C08-002A/B ja C08-003A/B. Selle mudeli põhjal oli Solirise kliirens tüüpilise 70 kg kaaluga aHUS-iga patsiendi puhul 0,0139 l/h ja jaotusruumala 5,6 l. Eliminatsiooni poolväärtusaeg oli 297 tundi (ligikaudu 12,4 ööpäeva).

Teist populatsiooni farmakokineetilist mudelit rakendati mitme annuse farmakokineetiliste andmete suhtes 22 atüüpilise hemolüütilis-ureemilise sündroomiga lapsel, kellel kasutati aHUS-i uuringus C10-003 soovitatavat Solirise raviskeemi. Solirise kliirens ja jaotusmaht sõltuvad kehamassist, mis on lastel kehamassi kategooriast lähtuva annustamisskeemi aluseks (vt lõik 4.2). Solirise kliirensi väärtused atüüpilise hemolüütilis-ureemilise sündroomiga lastel kehamassiga 70, 30 ja 10 kg olid vastavalt 10,4, 5,3 ja 2,2 ml/h ja vastavad jaotusmahud olid 5,23, 2,76 ja 1,21 l. Vastav eritumise poolväärtusaeg jäi peaaegu samaks vahemikus 349...378 h (ligikaudu 14,5...15,8 päeva).

Plasmavahetuse protseduuride käigus hinnati ka ekulizumabi kliirensit ja poolväärtusaega. Plasmavahetus viis ekulizumabi kontsentratsiooni ligikaudu 50% vähenemiseni pärast 1-tunnist protseduuri ja eliminatsiooni poolväärtusaeg vähenes 52,4 tunnini. Täiendav annustamine on soovitatav kui Solirist manustatakse plasmainfusiooni või -vahetust saavatele aHUS patsientidele (vt lõik 4.2).

Kõikidel Solirise soovitatud annustega ravitud patsientidel täheldati kiiret ja püsivat terminaalse komplemendi aktiivsuse vähenemist. aHUS-iga patsientidel on farmakodünaamiline toime otseses korrelatsioonis ekulizumabi kontsentratsiooniga seerumis ning minimaalse kontsentratsiooni püsimine tasemel üle 50–100 mikrogrammi/ml viib terminaalse komplemendi aktiivsuse täieliku blokaadini kõikidel aHUS-iga patsientidel.

Farmakokineetilised parameetrid on PNH-ga, aHUS-iga, refraktaarse gMG-ga ja NMOSD-ga patsiendipopulatsioonidel sarnased.

Farmakodünaamiline aktiivsus mõõdetuna vaba C5 kontsentratsioonidega < 0,5 mikrogrammi/ml on korrelatsioonis terminaalse komplemendi aktiivsuse sisuliselt täieliku blokeerimisega PNH, aHUS-i, refraktaarse gMG ja NMOSD-ga patsientidel.

Eripopulatsioonid

Solirise farmakokineetika hindamiseks selle manustamisel sool, rassil, vanusel (eakad) või neeru- või maksakahjustuse esinemisel põhinevatele patsientide eripopulatsioonidele spetsiifilisi uuringuid läbi viidud pole. Populatsiooni farmakokineetika analüüs uuringutest PNH, aHUS, gMG ja NMOSD-ga patsientide kohta kogutud andmete põhjal näitas, et sugu, rass, vanus (eakad) või neeru- või maksafunktsiooni kahjustus ekulizumabi farmakokineetikat ei mõjuta.

Lapsed

Ekulizumabi farmakokineetikat hinnati uuringus M07-005 paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga lastel (vanuses 11 kuni vähem kui 18 aastat), uuringutes C08-002, C08-003, C09-001r ja C10-003 aHUS-iga lastel (vanuses 2 kuud kuni vähem kui 18 aastat) ning uuringus ECU-MG-303 refraktaarse gMG-ga lastel (vanuses 12 aastat kuni vähem kui 18 aastat). Populatsiooni farmakokineetiline analüüs näitas, et PNH, aHUS-i, refraktaarse gMG ja NMOSD korral oli kehakaal oluline ühismuutuja, mistõttu tuleb lastele määrata annus kehakaalu põhjal.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Ekulizumabi spetsiifilist toimet C5-le inimese vereseerumis hinnati kahes *in vitro* uuringus.

Ekulizumabi kudedes ristreageerimise hindamiseks uuriti selle seondumist 38 eri inimkoega. C5 ekspressioon selles uuringus kasutatud inimkudedes on kooskõlas C5 ekspressiooni kohta

avaldatud andmetega, sest C5-t on leitud silelihaskoes, vöötlihaskoes ja proksimaalsete neerutorukeste epiteelkoes. Ootamatut kudede ristreageerimist ei täheldatud.

Ekulizumabiga ei ole loomade reproduktsooniuuringuid läbi viidud selle farmakoloogilise toime puudumise tõttu teistel liikidel peale inimese.

26-nädalases toksilisuse uuringus hiirtega, milles kasutati hiire C5 vastast asendusantikeha, ei mõjutanud ravi ühtki uuritud toksilisuse parameetrit. Ravi blokeeris uuringu ajal efektiivselt nii emaste kui ka isaste hiirte hemolüütilist aktiivsust.

Hiirte reproduktsoonitoksilisuse uuringutes, milles kasutati terminaalset kompleменти pärssivat asendusantikeha ning mille abil hinnati C5 blokaadi ohutust reproduktiivsusele, ei täheldatud selgeid raviga seotud toimeid ega kõrvaltoimeid. Nendes uuringutes hinnati ka fertiilsust ja embrüo varast arengut, arengutoksilisust ning pre- ja postnataalset arengut.

Kui emasloom puutus organogeneesi ajal kokku antikehaga, tekkis antikehade suurema annuse (ligikaudu 4 korda suurem inimese soovitatavast maksimaalsest Solirise annusest, kehamasside võrdluse alusel) saanud emasloomade 230 järglasest kahel juhul reetina düsplaasia ja ühel juhul nabasong; see kokkupuude ei suurendanud aga loote või vastsündinu surmajuhtumite sagedust.

Ekulizumabi võimaliku genotoksilise või kantserogeensuse hindamiseks ei ole loomkatseid läbi viidud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumdivesinikfosfaat (E339)

Dinaatriumvesinikfosfaat (E339)

Naatriumkloriid

Polüsorbaat 80 (E433)

Süstevesi

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

30 kuud.

Pärast lahjendamist tuleb ravim kohe ära kasutada. Keemiline ja füüsikaline stabiilsus on siiski tõestatud 24 tunni vältel temperatuuril 2 °C...8 °C.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Originaalpakendis Solirise viaale võib säilitamise ajal külmkapist välja võtta **ainult ühel korral kuni 3 päevaks**. Pärast selle aja lõppu võib ravimi külmkappi tagasi panna. Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

30 ml kontsentraati korgi (silikoonitud butüülkummi) ja tihendi (alumiinium) ning äratõmmatava kaanega (polüpropüleen) viaalis (I tüüpi klaas).

Pakendi suurus on üks viaal.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Enne manustamist tuleb Solirise lahust visuaalselt kontrollida, et selles ei oleks lahustumata osakesi ega värvusemuutusi. Lahust, milles täheldatakse lahustumata osakesi või värvusemuutusi, ei tohi kasutada.

Juhised

Lahustamisel ja lahjendamisel tuleb järgida hea tava nõudeid ja eelkõige aseptika töövõtteid.

Tõmmake kogu Solirise kogus steriilse süstlaga viaalist (viaalidest) välja.

Kandke soovitatav annus infusioonikotti.

Lahjendage Soliris lõpliku kontsentratsioonini 5 mg/ml, lisades see infusioonikotti ja kasutades lahjendina naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust, naatriumkloriidi 4,5 mg/ml (0,45%) süstelahust või dekstroosi 5% vesilahust.

5 mg/ml lahjendatud lahuse lõplik kogus on 300 mg annuse korral 60 ml, 600 mg annuse korral 120 ml, 900 mg annuse korral 180 ml ja 1200 mg annuse korral 240 ml. Lahus peab olema selge ja värvitu.

Loksutage infusioonikotti lahjendatud lahusega ettevaatlikult, et tagada ravimi ja lahjendi põhjalik segunemine.

Laske lahjendatud lahusel enne manustamist toaõhu mõjul soojeneda toatemperatuurini.

Viaali jäänud kasutamata osa tuleb ära visata.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/07/393/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 20. juuni 2007

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 18. juuni 2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu/>.

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJAD JA RAVIMIPARTII
KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE
TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJAD JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Bioloogilise toimeaine tootjate nimi ja aadress

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
Hispaania

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon BT63 5UA
Ühendkuningriik

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2.)

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

- **Riski minimeerimise lisameetmed**

Müügiloa hoidja lepib teabematerjalide, sealhulgas patsiendi ohutuskardi üksikasjades kokku iga riigi pädeva ametiasutusega ja rakendab riigis neid programme, et tagada järgmist.

Kõik tervishoiutöötajad, kes võivad ekulizumabi välja kirjutada, saavad sobiva teabematerjali.

Kõik ekulizumabiga ravitavad patsiendid saavad patsiendi ohutuskardi.

Ravimi väljakirjutajatele või apteekritele, kes kavatsevad Solirist välja kirjutada/väljastada, saadetakse vaktsineerimise kohta meeldetuletused.

Teabematerjal peab olema riigi pädeva ametiasutusega kooskõlastatud ja sisaldama järgmist:

- ravimi omaduste kokkuvõte;
- pakendi infoleht;
- arsti juhend;
- patsiendi/lapsevanema/eestkostja juhend;
- patsiendi ohutuskart;
- ravimi väljakirjutajatele või apteekritele, kes kavatsevad Solirist välja kirjutada/väljastada, saadetakse vaktsineerimise kohta meeldetuletused.

Teabematerjal tervishoiutöötajatele peab sisaldama:

- ravimi omaduste kokkuvõtet;
- arsti juhendit.

Arsti juhend ravimi väljakirjutamiseks peab sisaldama järgmisi põhipunkte:

- ravi ekulizumabiga suurendab raskete, eriti *Neisseria meningitidis*'est ja teistest *Neisseria* liikidest põhjustatud infektsioonide ja sepsise, sealhulgas dissemineerunud gonorröa tekkimise riski;
- kõiki patsiente tuleb jälgida meningokokkinfektsiooni nähtude suhtes;
- vajadus vaktsineerida patsiendid *Neisseria meningitidis*'e vastu ja/või anda profülaktilist antibiootikumravi kaks nädalat enne ekulizumabi saamist. Patsiente tuleb vaktsineerida ja revaktsineerida vastavalt kehtivatele riiklikele vaktsineerimisjuhenditele;
- vajadus selgitada patsientidele/lapsevanematele/eestkostjatele järgmist ja veenduda, et nad on aru saanud:
 - ekulizumabraviga kaasnevad riskid;
 - sepsise / raske infektsiooni nähud ja sümptomid ja kuidas nende tekkimisel toimida;
 - patsiendi/lapsevanema/eestkostja juhendid ja nende sisu;
 - vajadus kanda kaasas patsiendi ohutuskarti ja öelda kõikidele tervishoiutöötajatele, et patsient saab ekulizumabravi;
 - vaktsineerimiste ja profülaktilise antibiootikumravi ja revaktsineerimise nõue vastavalt kehtivatele riiklikele vaktsineerimisjuhenditele.

Teabematerjal patsientidele/lapsevanematele/eestkostjatele peab sisaldama:

- pakendi infolehte;
- patsiendi/lapsevanema/eestkostja juhendit;

- patsiendi ohutuskaarti.

Patsiendi/lapsevanema/eestkostja juhend peab sisaldama järgmisi põhipunkte:

- ravi ekulizumabiga suurendab raskete, eriti *Neisseria meningitidis*'est ja teistest *Neisseria* liikidest põhjustatud infektsioonide, sealhulgas dissemineerunud gonorröa tekkimise riski;
- raske infektsiooni nähud ja sümptomid ja vajadus saada kiiresti arstiabi;
- patsiendi ohutuskaart ja vajadus seda kaasas kanda ja öelda kõikidele tervishoiutöötajatele, et patsient saab ekulizumabravi;
- ekulizumabravi eelse meningokokivastase vaktsineerimise ja/või profülaktilise antibiootikumravi nõue;
- patsient peab olema vaktsineeritud ja revaktsineeritud vastavalt kehtivatele riiklikele vaktsineerimisjuhenditele;
- nõue vaktsineerida lapsi enne ekulizumabravi saamist pneumokoki ja *Haemophilus influenzae* vastu;
- raskete trombootiliste mikroangiopaatiliste tüsistuste tekkimise risk (aHUS-i puhul) pärast ekulizumabravi katkestamist või selle manustamise edasilükkamist, nende nähud ja sümptomid ja soovitus enne ekulizumabravi katkestamist või selle manustamise edasilükkamist pidada nõu ravi määranud tervishoiutöötajaga.

Patsiendi ohutuskaardil peavad olema kirjas:

- infektsiooni ja sepsise nähud ja sümptomid;
- hoiatus, et nende tekkimisel tuleb kohe otsida arstiabi;
- märge, et patsient kasutab ekulizumabi;
- märge, et patsienti tuleb vaktsineerida ja revaktsineerida vastavalt kehtivatele riiklikele vaktsineerimisjuhenditele;
- vaktsineerimise ja revaktsineerimise kuupäevad peavad olema märgitud patsiendi ohutuskaardile;
- tervishoiutöötaja kontaktandmed lisateabe saamiseks.

*Müügiloa hoidja saadab üks kord aastas ravi määravatele tervishoiutöötajatele või ravimit väljastavatele apteekritele meeldetuletuse kontrollida tema ekulizumabi saavate patsientide *Neisseria meningitidis*'e vastase (re)vaktsineerimise vajadust.*

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Tekst karbil

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Soliris 300 mg infusioonilahuse kontsentraat
ekulizumab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 30 ml viaal sisaldab 300 mg (10 mg/ml) ekulizumabi.

Ekulizumab on NS0-rakuliinis rekombinant-DNA-tehnikaga valmistatud humaniseeritud monoklonaalne IgG_{2/4κ}-antikeha.

Infundeeritava lahuse lõplik kontsentratsioon pärast lahjendamist on 5 mg/ml.

3. ABIAINED

Abiained: naatrium kloriidina ning naatriumdiveinikfosfaadi ja dinaatriumvesinikfosfaadina, polüsorbaat 80 ja süstevesi. Lisateavet vt pakendi infolehtelt.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat
1 viaal 30 ml (10 mg/ml)

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosne.
Enne kasutamist lahjendada.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:
Ravim tuleb pärast lahjendamist 24 tunni jooksul ära kasutada.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Müügiloa hoidja:
Alexion Europe SAS
103-105 rue Anatole France
92300 Levallois-Perret
Prantsusmaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/07/393/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mittelisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

Ühekordselt kasutatav I tüüpi klaasist viaal

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Soliris 300 mg infusioonilahuse kontsentraat
ekulizumab
Intravenoosne

2. MANUSTAMISVIIS

Enne kasutamist lahjendada.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

30 ml (10 mg/ml)

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Soliris 300 mg infusioonilahuse kontsentraat ekulizumab

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Soliris ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Solirise kasutamist
3. Kuidas Solirist kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Solirist säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Soliris ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Soliris

Soliris sisaldab toimeainena ekulizumabi, mis kuulub monoklonaalsete antikehade ravimiklassi. Ekulizumab seondub kehas spetsiifilise valguga, mis tekitab põletikku, ja pörsib selle aktiivsust ning seeläbi hoiab ära organismi võimet rünnata ja hävitada selle enda tundlikke vererakke, neere, lihaseid või nägemisnärve ning seljaaju.

Milleks Solirist kasutatakse

Paroksüsmaalne öine hemoglobinuuria

Solirist kasutatakse veresüsteemi haiguse, paroksüsmaalse (hootise) öise hemoglobinuuriaga (PNH) täiskasvanud patsientide ja laste raviks. Paroksüsmaalse öise hemoglobinuuria korral võivad punased verelibled kehas hävida, mis tekitab verevaegust (aneemiat), väsimust, funktsioonihäireid, valu, uriini tumenemist, õhupuudust ja verehüüvete (trombide) tekkimist. Ekulizumab võib blokeerida organismi põletikureaktsiooni ja võimet rünnata ja hävitada selle enda tundlikke paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga seotud vererakke.

Atüüpiline hemolüütilis-ureemiline sündroom

Solirist kasutatakse täiskasvanud patsientidel ja lastel veresüsteemi ja neerusid mõjutava haiguse atüüpilise hemolüütilis-ureemilise sündroomi (aHUS) raviks. Atüüpilise hemolüütilis-ureemilise sündroomi korral võivad neeru- ja vererakud, sealhulgas trombotsüüdid, põletikuliseks muutuda, mis tekitab verevaegust (trombotsütopeeniat ja aneemiat), neerufunktsiooni langust või kadumist, verehüüvete (trombide) tekkimist, väsimust ja funktsioonihäireid. Ekulizumab võib blokeerida organismi põletikureaktsiooni ja võimet rünnata ja hävitada selle enda tundlikke vere- ja neerurakke.

Refraktaarne generaliseerunud raskekujuline müasteenia

Solirist kasutatakse täiskasvanutel ning 6-aastastel ja vanematel lastel lihasehaiguse raviks, mida nimetatakse generaliseerunud raskekujuliseks müasteeniaks (gMG). Immuunsüsteem võib gMG-ga patsientide lihaseid rünnata ja kahjustada ning põhjustada sellega sügavat lihasnõrkust, liikumisvõime halvenemist, hingeldust, äärmuslikku väsimustunnet, aspiratsiooniriski ja igapäevaelu tegevuste tunduvat halvenemist. Soliris võib blokeerida keha põletikureaktsiooni ning selle võimet rünnata ja hävitada oma lihaseid, parandades lihaste kontraktsioonivõimet ja vähendades sellega haiguse sümptomeid ja haiguse mõju igapäevategevustele. Soliris on spetsiaalselt näidustatud patsientidele, kelle sümptomid püsivad hoolimata ravist raskekujulise müasteenia teiste olemasolevate ravimitega.

Nägemisnärv neuromüeliidi spektri häired

Solirist kasutatakse ka täiskasvanutel eelkõige silmanärve ja seljaaju haarava teatavat tüüpi haiguse raviks, mida nimetatakse nägemisnärv neuromüeliidi spektri häireks (NMOSD). Nägemisnärv neuromüeliidi spektri häirega patsientide immuunsüsteem ründab ja kahjustab nende nägemisnärv ja seljaaju, mis võib põhjustada ühe või mõlema silma pimedaksjäämist, jalgade või käte nõrkust või halvatust, valulikke spasme ja tundlikkuse kadumist ning märgatavalt halvendada igapäevategevusi. Soliris võib blokeerida keha põletikureaktsiooni ja võimet rünnata ning kahjustada silmanärve ja seljaaju, vähendades sellega haiguse sümptomeid ning haiguse mõju igapäevategevustele.

2. Mida on vaja teada enne Solirise kasutamist

Solirist ei tohi kasutada

- kui te olete ekulizumabi või hiiretoodetest valmistatud valkude, muude monoklonaalsete antikehade või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui te ei ole meningokokkinfektsiooni vastu vaktsineeritud, välja arvatud juhul, kui te võtate antibiootikume infektsiooni tekkimise riski vähendamiseks kuni 2 nädala möödumiseni vaktsineerimisest;
- kui teil on meningokokkinfektsioon.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Meningokokkinfektsiooni ja teiste *Neisseria* infektsioonide oht

Ravi Solirisega võib vähendada loomulikku vastupanu infektsioonide, eriti teatavate meningokokkinfektsiooni (raske põletikuline protsess ajukelmetel ja sepsis) ja teisi *Neisseria* põhjustatud infektsioone, sealhulgas gonorröad, põhjustavate organismide suhtes.

Enne Solirise võtmist pidage nõu oma arstiga, kes vajaduse korral vaktsineerib teid meningokokkinfektsiooni põhjustava organismi *Neisseria meningitidis*'e vastu vähemalt 2 nädalat enne ravi alustamist või kontrollib, et te võtate antibiootikume infektsiooniriski vähendamiseks kuni 2 nädalat pärast teie vaktsineerimist. Kontrollige, et kas teie varasem meningokokkivastane vaktsineerimine kehtib. NB! Vaktsineerimine ei pruugi alati seda tüüpi infektsiooni eest kaitsta. Teie arst võib riigisiseste soovitusete kohaselt pidada vajalikuks võtta infektsiooni ennetamiseks täiendavaid meetmeid.

Kui teil on gonorröasse nakatumise oht, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Meningokokkinfektsiooni sümptomid

Et Solirist saavatel patsientidel on tähtis teatavat tüüpi infektsioone kiiresti ära tunda ja ravida, antakse teile kaasas kandmiseks kaart, millel on loetletud konkreetset sümptomid. Kaardi nimetus on „Patsiendi ohutuskaart”.

Teatage kohe oma arstile, kui tekib mõni järgmistest sümptomitest:

- peavalu koos iivelduse ja oksendamisega;
- peavalu ja kael või selg on kange;
- palavik;
- lööve;
- segasus;
- tugev lihasevalu koos gripilaadsete sümptomitega;
- valgustundlikkus.

Meningokokkinfektsiooni ravi reisil

Kui lähete kaugele reisile, kus te ei saa oma arsti poole pöörduda või ei ole ajutiselt meditsiiniabi kättesaadav, võib teie arst kirjutada teile reisile kaasavõtmiseks välja antibiootikumi bakteri *Neisseria*

meningitidis vastu. Eelnimetatud sümptomite tekkimisel tuleb teil võtta antibiootikume, nagu teile määratud. Peate siiski niipea kui võimalik arsti poole pöörduma, isegi kui tunnete end pärast antibiootikumide võtmist paremini.

Infektsioonid

Enne Solirise võtmist teatage arstile, kui teil on infektsioone.

Allergilised reaktsioonid

Soliris sisaldab valku, kuid valgud võivad tekitada osadel inimestel allergilisi reaktsioone.

Lapsed ja noorukid

Kuni 18-aastaseid patsiente tuleb vaktsineerida *Haemophilus influenzae* ja pneumokokk-infektsioonide vastu.

Eakad

Eriliste ettevaatusabinõude rakendamine 65-aastaste või vanemate patsientide ravimisel ei ole vajalik.

Muud ravimid ja Soliris

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Rasestumisvõimelised naised

Rasestumisvõimeliste naiste puhul tuleb kaaluda raseduse vältimiseks efektiivsete rasestumisvastaste vahendite kasutamist ravi ajal ja kuni 5 kuud pärast ravi.

Rasedus/imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Soliris ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Soliris sisaldab naatriumi

Pärast lahjendamist naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega sisaldab ravim maksimaalses annuses 0,88 g naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) 240 ml kohta. See on võrdne 44%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel. Seda tuleb võtta arvesse, kui te olete piiratud naatriumisaldusega dieedil.

Pärast lahjendamist naatriumkloriidi 4,5 mg/ml (0,45%) süstelahusega sisaldab ravim maksimaalses annuses 0,67 g naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) 240 ml kohta. See on võrdne 33,5%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel. Seda tuleb võtta arvesse, kui te olete piiratud naatriumisaldusega dieedil.

Soliris sisaldab polüsorbaat 80

Ravim sisaldab ühes viaalis (30 ml viaal) 6,6 mg polüsorbaat 80, mis vastab täiskasvanud patsientidel ja lastel, kelle kehakaal on üle 10 kg, maksimaalse annuse korral 0,66 mg/kg või vähemale ning lastel, kelle kehakaal on 5 kuni < 10 kg, maksimaalse annuse korral 1,32 mg/kg või vähemale. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Teavitage oma arsti, kui teil / teie lapsel on teadaolevaid allergiaid.

3. Kuidas Solirist kasutada

Arst manustab teile vaktsiini meningokokkinfektsiooni vastu vähemalt 2 nädalat enne ravi alustamist Solirisega, kui seda ei ole varem tehtud või kui varasem vaktsineerimine on aegunud. Kui laps ei ole veel vaktsineerimiseks sobivas vanuses või kui te ei ole vaktsineeritud vähemalt 2 nädalat enne ravi alustamist Solirisega, määrab arst teile antibiootikume infektsiooniohu vähendamiseks kuni 2 nädalaks pärast vaktsineerimist.

Teie arst vaktsineerib teie alla 18 aasta vanust last *Haemophilus influenza* ja pneumokokkinfektsiooni vastu kooskõlas riigisestse vaktsineerimissoovitustega iga vanuserühma kohta.

Õige kasutamise juhised

Teie ravi sooritab arst või muu tervishoiutöötaja, kes manustab teile Solirise viaalis sisalduvat lahust lahjendatud kujul, infusioonina tilgutikotist vooliku kaudu otse veeni. Soovitav on viia 4 nädala jooksul läbi ravi algetapp ja seejärel säilitava ravi etapp.

Kui te kasutate seda ravimit paroksüsmaalse öise hemoglobinuuria ravimiseks

Täiskasvanud

- Algetapp
Esimese nelja nädala jooksul manustab arst teile iga nädal lahjendatud Solirist intravenoosse (veenisisese) infusioonina. Iga infusiooniga manustatakse 600 mg annus (kaks 30 ml viaali) ning sellele kulub 25...45 minutit (35 minutit $\pm$ 10 minutit).
- Säilitava ravi etapp
 - Viiendal nädalal manustab arst teile lahjendatud Solirise 900 mg annuse (kolm 30 ml viaali) intravenoosse 25...45 minutit (35 minutit $\pm$ 10 minutit) kestva infusioonina.
 - Pärast viiendat nädalat manustab arst pikaajalise ravina 900 mg lahjendatud Solirist iga kahe nädala järel.

Kui te kasutate seda ravimit atüüpilise hemolüütilis-ureemilise sündroomi, refraktaarse raskekujulise müasteenia või nägemisnärvi neuromüeliidi spektri häire ravimiseks

Täiskasvanud

- Algetapp
Esimese nelja nädala jooksul manustab arst teile iga nädal lahjendatud Solirist intravenoosse (veenisisese) infusioonina. Iga infusiooniga manustatakse 900 mg annus (kolm 30 ml viaali) ning sellele kulub 25...45 minutit (35 minutit $\pm$ 10 minutit).
- Säilitava ravi etapp
 - Viiendal nädalal manustab arst teile lahjendatud Solirise 1200 mg annuse (neli 30 ml viaali) intravenoosse 25...45 minutit (35 minutit $\pm$ 10 minutit) kestva infusioonina.
 - Pärast viiendat nädalat manustab arst pikaajalise ravina 1200 mg lahjendatud Solirist iga kahe nädala järel.

Paroksüsmaalse öise hemoglobinuuria, atüüpilise hemolüütilis-ureemilise sündroomi või refraktaarse generaliseerunud raskekujulise müasteeniaga lapsi ja noorukeid, kelle kehakaal on 40 kg või rohkem, ravitakse täiskasvanute annustega.

Paroksüsmaalse öise hemoglobinuuria, atüüpilise hemolüütilis-ureemilise sündroomi või refraktaarse generaliseerunud raskekujulise müasteeniaga lapsed ja noorukid, kelle kehakaal jääb alla 40 kg, vajavad vastavalt kehakaalule väiksemat annust. Teie arst arvutab selle.

Kuni 18-aastased paroksüsmaalse öise hemoglobinuuria või atüüpilise hemolüütilis-ureemilise sündroomiga lapsed ja noorukid:

Patsiendi kehakaal	Algetapp	Säilitava ravi etapp
30 kuni < 40 kg	Esimese 2 nädala jooksul 600 mg nädalas	900 mg 3. nädalal; seejärel 900 mg iga 2 nädala järel
20 kuni < 30 kg	Esimese 2 nädala jooksul 600 mg nädalas	600 mg 3. nädalal; seejärel 600 mg iga 2 nädala järel
10 kuni < 20 kg	1. nädalal 600 mg ühe annusena	300 mg 2. nädalal; seejärel 300 mg iga 2 nädala järel
5 kuni < 10 kg	1. nädalal 300 mg ühe annusena	300 mg 2. nädalal; seejärel 300 mg iga 3 nädala järel

Isikutele, kellele tehakse plasmavahetus, võidakse manustada täiendav annus Solirist.

Pärast iga infusiooni jälgitakse teie seisundit ligikaudu ühe tunni jooksul. Järgige hoolikalt arsti juhiseid.

Kui te saate Solirist rohkem, kui ette nähtud

Kui teil on kahtlus, et teile on juhuslikult manustatud suurem Solirise annus, kui ette nähtud, pidage nõu arstiga.

Kui unustate Solirise saamiseks kohale minna

Kui unustate kohale minna, pöörduge nõu küsimiseks kohe arsti poole ja lugege lõiku „Kui te lõpetate Solirise kasutamise”.

Kui te lõpetate Solirise kasutamise paroksüsmaalse öise hemoglobinuuria ravimiseks

Ravi katkestamisel või lõpetamisel Solirisega võivad paroksüsmaalse öise hemoglobinuuria sümptomid tekkida peagi uuesti ja raskemini. Arst selgitab teile võimalikke kõrvaltoimeid ja riske. Teie arstil on vaja teid jälgida hoolikalt ka edaspidi, vähemalt 8 nädala jooksul.

Soliris-ravi katkestamisega seotud riskide hulka kuulub vere punaliblede tavalisest ulatuslikum hävimine, mis võib põhjustada järgmisi nähte:

- punaliblede sisalduse oluline vähenemine veres (aneemia),
- segasus või tähelepanuhäired,
- valu rinnus või stenokardia,
- seerumi kreatiniinitaseme tõus (neeruprobleemid) või
- tromboos (verehüüvete tekkimine).

Mis tahes loetletud sümptomi tekkimisel pöörduge oma arsti poole.

Kui te lõpetate Solirise kasutamise atüüpilise hemolüütilis-ureemilise sündroomi ravimiseks

Ravi katkestamisel või lõpetamisel Solirisega võivad atüüpilise hemolüütilis-ureemilise sündroomi sümptomid tekkida peagi uuesti. Arst selgitab teile võimalikke kõrvaltoimeid ja riske. Teie arstil on vaja teid jälgida hoolikalt ka edaspidi.

Soliris-ravi katkestamisega seotud riskide hulka kuulub trombotsüütide põletiku suurenemine, mis võib põhjustada järgmisi nähte:

- trombotsüütide sisalduse oluline vähenemine veres (trombotsütopeenia);
- punaste vereliblede hävimise oluline suurenemine;
- uriinierituse vähenemine (neeruprobleemid);
- seerumi kreatiniinitaseme tõus (neeruprobleemid);
- segasus või tähelepanuhäired;
- valu rinnus või stenokardia;
- hingeldus või

- tromboos (verehüüvete tekkimine).

Mis tahes loetletud sümptomi tekkimisel pöörduge oma arsti poole.

Kui lõpetate Solirise kasutamise refraktaarse generaliseerunud raskekujulise müasteenia raviks

Ravi katkestamisel või lõpetamisel Solirisega võivad teie generaliseerunud raskekujulise müasteenia sümptomid tagasi tulla. Enne Solirise kasutamise lõpetamist pidage nõu arstiga. Arst arutab teiega võimalikke kõrvaltoimeid ja riske. Arst võib pidada vajalikuks ka teid hoolikalt jälgida.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kui lõpetate Solirise kasutamise nägemisnärvi neuromüeliidi spektri häire raviks

Ravi katkestamisel või lõpetamisel Solirisega võib nägemisnärvi neuromüeliidi spektri häire ägeneda ja tekkida retsidiiv. Enne Solirise kasutamise lõpetamist pidage nõu arstiga. Arst selgitab teile võimalikke kõrvaltoimeid ja riske. Teie arstil on vaja teid jälgida hoolikalt ka edaspidi.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Enne ravi Solirisega selgitab arst teile võimalikke kõrvaltoimeid ning ravimi riske ja kasulikkust.

Kõige tõsisem kõrvaltoime oli meningokokksepsis.

Kui teil tekib ükskõik milline meningokokkinfektsiooni sümptom (vt lõik 2 „Meningokokkinfektsiooni ja teiste *Neisseria* infektsioonide oht“), teatage sellest kohe arstile.

Kui te ei ole kindel, mida allpool märgitud kõrvaltoimed tähendavad, küsige oma arstilt järele.

Väga sage: võivad esineda vähemalt 1 inimesel 10-st:

- peavalu.

Sage: võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st:

- kopsupõletik (pneumoonia), nohu (nasofarüngiit), kuseelundkonna infektsioon (kuseteede infektsioon);
- madal valgete vereliblede arv (leukopeenia), vere punaliblede hulga vähenemine, millest võib tekkida kahvatu nahavärvus ja põhjustada nõrkust või hingeldust;
- unetus;
- pearinglus, kõrge vererõhk;
- ülemiste hingamisteede infektsioon, köha, kurguvalu (neelu- ja kõrivalu), bronhiit, külmavillid (*herpes simplex*);
- kõhulahtisus, oksendamine, iiveldus, kõhuvalu, nahalööve, juuste väljalangemine (alopeesia), nahakihelus (pruritus);
- liigesevalu (kätes ja jalgades), jäsemevalu (kätes ja jalgades);
- palavik (püreksia), külmavärinad, väsimustunne, gripilaadne haigus;
- infusiooniga seotud reaktsioon.

Aeg-ajalt: võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st:

- raske infektsioon (meningokokkinfektsioon), sepsis, septiline šokk, viirusinfektsioon, alumiste hingamisteede infektsioon, kõhugriip (seedetrakti infektsioon), tsüstiit;
- infektsioon, seeninfektsioon, mädakogum (abstsess), teatavat tüüpi nahainfektsioon (tselluliit), gripp, sinusiit, hambainfektsioon (abstsess), igemeinfektsioon;
- trombotsüütide suhteline vähesus veres (trombotsütopeenia), lümfotsüütide (teatud tüüpi vere valgelibled) taseme langus (lümfopeenia), südamelöökide tunnetamine;

- tõsised allergilised reaktsioonid, mis põhjustavad hingamisraskust või pearinglust (anafülaktiline reaktsioon), ülitundlikkus;
- isutus;
- depressioon, ärevus, meeleolu kõikumised, unehäire;
- torkimistunne mõnes kehaosas (paresteesia), värisemine, maitsetundlikkuse häired (düsgeusia), minestamine;
- nägemise ähmastumine;
- kohin kõrvus, vertiigo;
- järsk ja kiire vererõhu äärmiselt suur tõus, madal vererõhk, kuumahood, veeni häired;
- düspnoe (hingamisraskused), ninaverejooks, kinnine nina, kurguärritus, eritis ninast (rinorröa);
- kõhukelme (õhuke kude, mis katab kõhuõõnes olevaid elundeid) põletik, kõhukinnisus, ebamugavustunne maos pärast sööki (düspepsia), kõhu paisumine;
- maksaensüümide taseme tõus;
- lööbed, nahapunetus, nahakuivus, punased või punakaslillad laigud naha all, suurenenud histamine, nahapõletik;
- lihasekrampid, lihasevalud, selja- ja kaelavalu, luuvalu;
- neeruhäire, urineerimisraskused või valu urineerimisel (düsuuria), veri uriinis;
- spontaanne erektsioon;
- turse (ödeem), ebamugavustunne rindkeres, nõrkustunne (asteenia), valu rindkeres, valu infusioonikohas, külmavärinad;
- punaseid vereliblesid sisaldava veremahu proporsionaalne vähenemine, punastes verelibledes hapnikku siduva valgu taseme langus.

Harv: võivad esineda kuni 1 inimesel 1000-st:

- seeninfektsioon (*Aspergillus*-infektsioon), liigesepõletik (bakteriaalne artriit), *Haemophilus*-infektsioon, impetiigo (mädavillidega lööve), seksuaalselt leviv bakteriaalne haigus (gonorröa);
- nahakasvaja (melanoom), luuüdi häire;
- vere punaliblede hävimine (hemolüüs), rakkude kokkukleepumine, tavatult suur hüübimisfaktor, vere hüübimise häired;
- kilpnäärme ületalitluse haigus (Gravesi tõbi);
- ebanormaalsed unenäod;
- silmade ärritus;
- verevalum;
- toidu ebatavaline tagasivool maost, igemevalu;
- naha ja/või silmade kollasus (kollatõbi);
- nahavärvuse häire;
- suulihase spasm, liigeseturse;
- menstruatsioonihäire;
- infusioonina manustatava ravimi tavatu sattumine veenist väljapoole, ebamugavustunne süstekohal, kuumatunne.

Teadmata: esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel:

- maksakahjustus.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Solirist säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaali etiketil pärast „Kõlblik kuni/EXP”. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Originaalpakendis Solirise viaale võib säilitamise ajal külmkapist välja võtta **ainult ühel korral kuni 3 päevaks**. Pärast selle aja lõppu võib ravimi külmkappi tagasi panna.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Ravim tuleb pärast lahjendamist 24 tunni jooksul ära kasutada.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Soliris sisaldab

- Toimeaine on ekulizumab (300 mg/30 ml viaalis, mis vastab sisaldusele 10 mg/ml).
- Teised abiained on:
 - naatriumdiveisinikfosfaat (E339);
 - dinaatriumvesinikfosfaat (E339);
 - naatriumkloriid;
 - polüsorbaat 80 (taimne) (E433).

Lahusti: süstevesi

- Soliris sisaldab naatriumi ja polüsorbaat 80. Vt lõik 2.

Kuidas Soliris välja näeb ja pakendi sisu

Solirist turustatakse infusioonilahuse kontsentratsioonina (30 ml viaalis – pakendis on 1 viaal). Soliris on selge ja värvitu lahus.

Müügiloo hoidja

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

Tootja

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon BT63 5UA
Ühendkuningriik

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

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

Lietuva
UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Alexion Europe SAS
Tel: +353 1 800 882 840

Ísland

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

Italia

Alexion Pharma Italy srl
Tel: +39 02 7767 9211

Κύπρος

Alexion Europe SAS
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Alexion Europe SAS
Tel: +353 1 800 882 840

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu/>.
Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.

Kasutusjuhend tervishoiutöötajatele Solirise käsitlemiseks

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

1 - Kuidas Solirist turustatakse?

Üks Solirise viaal sisaldab 300 mg toimeainet 30 ml ravimilahuses.

2 - Enne manustamist

Lahustamisel ja lahjendamisel tuleb järgida hea tava nõudeid ja eelkõige aseptika töövõtteid.

Solirise peab manustamiseks ette valmistama pädev tervishoiutöötaja, kasutades aseptilisi töövõtteid.

- Kontrollige Solirise lahust visuaalselt, et selles ei oleks lahustumata osakesi ega värvusemuutusi.
- Tõmmake vajalik Solirise kogus steriilse süstlaga viaalist (viaalidest) välja.
- Kandke soovitatav annus infusioonikotti.
- Lahjendage Soliris lõpliku kontsentratsioonini 5 mg/ml (algne kontsentratsioon jagatud 2-ga), lisades infusioonikotti vajaliku koguse lahjendit. 300 mg annuste korral kasutage 30 ml Solirist (10 mg/ml) ja lisage 30 ml lahjendit. 600 mg annuste korral kasutage 60 ml Solirist ja lisage 60 ml lahjendit. 900 mg annuste korral kasutage 90 ml Solirist ja lisage 90 ml lahjendit. 1200 mg annuste korral kasutage 120 ml Solirist ja lisage 120 ml lahjendit. 5 mg/ml lahjendatud Solirise lahuse lõplik kogus on 300 mg annuse korral 60 ml, 600 mg annuse korral 120 ml, 900 mg annuse korral 180 ml ja 1200 mg annuse korral 240 ml.
- Lahjendid on naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahus, naatriumkloriidi 4,5 mg/ml (0,45%) süstelahus või dekstroosi 5% vesilahus.
- Loksutage infusioonikotti lahjendatud Solirise lahusega ettevaatlikult, et tagada ravimi ja lahjendi põhjalik segunemine.
- Enne lahjendatud lahuse manustamist laske sellel toaõhu mõjul soojeneda toatemperatuurini [18 °C...25 °C].
- Lahjendatud lahust ei tohi soojendada mikrolaineahjus ega muu soojusallikaga peale toatemperatuuri.
- Viaalidesse jäänud kasutamata osa tuleb ära visata.
- Lahjendatud Solirise lahust võib hoida enne manustamist temperatuuril 2 °C...8 °C kuni 24 tundi.

3 - Manustamine

- Mitte manustada Solirist intravenoosse kiirinfusiooni ega boolussüstina.
- Solirist võib manustada ainult intravenoosse infusioonina.
- Lahjendatud Solirise lahust manustatakse intravenoosse infusioonina kestusega 25...45 minutit (35 minutit ±10 minutit) täiskasvanutel ja 1...4 tundi alla 18-aastastel lastel gravitatsioonimeetodil, perfuusori või infusioonipumba abil. Lahjendatud Solirise lahust ei ole vaja patsiendile manustamise ajal kaitsta valguse eest.

Patsiente tuleb jälgida ühe tunni jooksul pärast infusiooni. Kui Solirise manustamise ajal tekib kõrvalnähte, võib arst infusiooni aeglustada või katkestada. Infusiooni aeglustamisel ei tohi infusiooni kestus ületada kokku kaht tundi täiskasvanutel ja nelja tundi alla 18-aastastel lastel.

4 - Käsitlemise ja säilitamise erinõuded

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda. Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Originaalpakendis Solirise viaale võib säilitamise ajal külmkapist välja võtta **ainult ühel korral kuni 3 päevaks**. Pärast selle aja lõppu võib ravimi külmkappi tagasi panna.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaali etiketil pärast „Kõlblik kuni/EXP”. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.