

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Soliris 300 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Ekulitsumabi on humanisoitu monoklonaalinen (IgG_{2/4κ}) vasta-aine. Sitä tuotetaan NS0-solulinjassa yhdistelmä-DNA-tekniikalla.

Yksi 30 ml:n injektiopullo sisältää 300 mg ekulitsumabia (10 mg/ml).

Laimennuksen jälkeen infuusioliuoksen lopullinen pitoisuus on 5 mg/ml.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan: natrium (5 mmol/injektiopullo), polysorbaatti 80 (6,6 mg/injektiopullo)

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

Kirkas ja väritön liuos, jonka pH on 7,0.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Soliris on tarkoitettu sellaisten aikuisten ja lasten hoitoon, joilla on:

- kohtauksittainen yöllinen hemoglobiuria (paroksysmaalinen nokturnaalinen hemoglobiuria, PNH).
Kliinisestä hyödyistä on näyttöä potilailla, joilla on hemolyyssia ja suureen tautiaktiivisuuteen viittaava kliininen oire (oireita), riippumatta siitä, onko potilas saanut verensiirtoja (ks. kohta 5.1).
- atyyppinen hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä (aHUS) (ks. kohta 5.1).
- refraktorinen yleistynyt myasthenia gravis (gMG) vähintään 6-vuotiailla potilailla, joilla on todettu asetyylikoliinireseptorin (AChR) vasta-aineita (ks. kohta 5.1).

Soliris on tarkoitettu aikuisilla:

- neuromyelitis optica -kirjon häiriö (NMOSD) hoitoon potilailla, joilla on todettu akvaporiniini 4:n (AQP4) vasta-aineita ja joiden taudinkulku on relapsoiva (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Soliris-hoitoa saa antaa vain terveydenhoitoalan ammattilainen hematologisia häiriöitä, munuaissairautta, neuromuskulaarista tai neuroinflammatorista sairautta sairastavien potilaiden hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Kotona annettavaa infuusiota voidaan harkita potilaille, jotka ovat sietäneet terveystasemalla/sairaalassa annettuja infuusioita hyvin. Päätös potilaan kotona annettavasta infuusiosta tulee tehdä hoitavan lääkärin arvioinnin ja suosituksen jälkeen. Toimenpiteen suorittaa pätevä terveydenhuollon ammattilainen.

Annostus

Kohtauskittainen yöllinen hemoglobiuria (PNH) aikuisilla

PNH:n annostusohjelma aikuisille potilaille (≥ 18 -vuotiaille) koostuu 4 viikon alkuvaiheesta ja sen jälkeisestä ylläpitovaiheesta:

- Alkuvaihe: 600 mg Soliris-valmistetta annetaan 25–45 minuutin (35 minuuttia $\pm$ 10 minuuttia) laskimonsisäisenä infuusiona joka viikko 4 ensimmäisen viikon ajan
- Ylläpitovaihe: 900 mg Soliris-valmistetta annetaan 25–45 minuutin (35 minuuttia $\pm$ 10 minuuttia) laskimonsisäisenä infuusiona viidennen viikon ajan, minkä jälkeen 900 mg Soliris-valmistetta annetaan 25–45 minuutin (35 minuuttia $\pm$ 10 minuuttia) laskimonsisäisenä infuusiona 14 ± 2 päivän välein (ks. kohta 5.1).

Atyyppinen hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä (aHUS), refraktorinen yleistynyt myasthenia gravis (gMG) ja neuromyelitis optica -kirjon häiriö (NMOSD) aikuisilla

aHUS:n, refraktorisen gMG:n ja NMOSD:n annostusohjelma aikuisille potilaille (≥ 18 -vuotiaille) koostuu 4 viikon alkuvaiheesta ja sen jälkeisestä ylläpitovaiheesta:

- Alkuvaihe: 900 mg Soliris-valmistetta annetaan 25–45 minuutin (35 minuuttia $\pm$ 10 minuuttia) laskimonsisäisenä infuusiona joka viikko 4 ensimmäisen viikon ajan
- Ylläpitovaihe: 1 200 mg Soliris-valmistetta annetaan 25–45 minuutin (35 minuuttia $\pm$ 10 minuuttia) laskimonsisäisenä infuusiona viidennen viikon ajan, minkä jälkeen 1 200 mg Soliris-valmistetta annetaan 25–45 minuutin (35 minuuttia $\pm$ 10 minuuttia) laskimonsisäisenä infuusiona 14 ± 2 päivän välein (ks. kohta 5.1).

Refraktorinen gMG

Käytettävissä olevien tietojen mukaan kliininen vaste saavutetaan Soliris-hoidossa yleensä viikkoon 12 mennessä. Hoidon keskeyttämisestä on harkittava sellaisten potilaiden kohdalla, joilla ei todeta näyttöä hoidon hyödystä viikkoon 12 mennessä.

Pediatriset potilaat, joilla on PNH, aHUS tai refraktorinen gMG

Pediatrisia PNH-, aHUS- tai refraktorista gMG:tä sairastavia potilaita, joiden paino on ≥ 40 kg, hoidetaan aikuisten annostussuosituksen mukaan.

Alle 40 kg painavien pediatristen PNH- ja aHUS-potilaiden sekä refraktorista gMG:tä sairastavien potilaiden Soliris-annostusohjelma on:

Potilaan paino	Alkuvaihe	Ylläpitovaihe
30 – < 40 kg	600 mg viikossa ensimmäisten 2 viikon ajan	900 mg viikolla 3, minkä jälkeen 900 mg kahden viikon välein
20 – < 30 kg	600 mg viikossa ensimmäisten 2 viikon ajan	600 mg viikolla 3, minkä jälkeen 600 mg kahden viikon välein
10 – < 20 kg	600 mg:n kerta-annos viikolla 1	300 mg viikolla 2, minkä jälkeen 300 mg kahden viikon välein
5 – < 10 kg	300 mg:n kerta-annos viikolla 1	300 mg viikolla 2, minkä jälkeen 300 mg kolmen viikon välein

On vain vähän tietoa pediatrisista potilaista, joilla on PNH tai refraktorinen gMG ja jotka painavat alle 40 kg. Solirisin annostus alle 40 kg painaville pediatrisille potilaille, joilla on PNH tai refraktorinen gMG, on sama kuin suositeltu painon mukainen annos pediatrisille aHUS-potilaille. Perustuen saatavilla oleviin farmakokineettisiin/farmakodynaamisiin tietoihin potilaista, joilla on aHUS ja PNH ja jotka ovat saaneet Soliris-hoitoa, tällä pediatrisille potilaille tarkoitettulla painon mukaisella annosohjelmalla saavutettavan teho- ja turvallisuusprofiilin odotetaan olevan samankaltainen kuin aikuisilla. Alle 40 kg painaville potilaille, joilla on refraktorinen gMG, tällä painonmukaisella annosohjelmalla saavutettavan teho- ja turvallisuusprofiilin odotetaan myös olevan samankaltainen kuin aikuisilla.

Soliris-lisäännos on tarpeen samanaikaisen plasmafereesin, plasmanvaihdon tai tuoreen jääplasman infuusionin yhteydessä, kuten alla on kuvattu:

Plasman antotapa	Viimeisin Soliris-annos	Soliris-lisäännos jokaisen plasmafereesin/plasmanvaihdon/plasmainfuusion yhteydessä	Soliris-lisäännoksen antoajankohta
Plasmafereesi tai plasmanvaihto	300 mg	300 mg jokaisen plasmafereesi- tai plasmanvaihtokerran yhteydessä	60 minuutin kuluessa jokaisen plasmafereesin tai plasmanvaihdon jälkeen
	≥ 600 mg	600 mg jokaisen plasmafereesi- tai plasmanvaihtokerran yhteydessä	
Infuusiona annettu tuore jääplasma	≥ 300 mg	300 mg jokaisen tuoreen jääplasmainfuusion yhteydessä	60 minuuttia ennen kutakin tuoretta jääplasmainfuusiota

Soliris-lisäännos on tarpeen samanaikaisen laskimonsisäisen immunoglobuliinihoidon (IVIg) yhteydessä, kuten alla on kuvattu (ks. myös kohta 4.5):

Viimeisin Soliris-annos	Soliris-lisäännos	Soliris-lisäännoksen antoajankohta
≥ 900 mg	600 mg / IVIg-sykli	Mahdollisimman pian IVIg-syklin jälkeen
≤ 600 mg	300 mg / IVIg-sykli	

Lyhenne: IVIg = laskimonsisäinen immunoglobuliinihoito

Hoidon seuranta

aHUS-potilailla on tarkkailtava tromboottisen mikroangiopatian (TMA) oireita ja löydöksiä (ks. kohta 4.4 aHUS-potilaiden laboratorioseuranta).

Soliris-hoitoa suositellaan jatkamaan potilaan koko eliniän, ellei Soliris-hoidon lopettamisen ole kliinisesti aiheellista (ks. kohta 4.4).

Iäkkäät

Soliris-hoitoa voidaan antaa 65-vuotiaille ja sitä vanhemmille potilaille. Näyttöä erityisten varotoimien tarpeellisuudesta iäkkäitä ihmisiä hoidettaessa ei ole. Kokemukset Soliris-hoidosta tällä potilaspopulaatiolla ovat kuitenkin vielä vähäiset.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse säätää (ks. kohta 5.1).

Maksan vajaatoiminta

Solirisin turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Pediatriset potilaat

Soliris-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 6 vuoden ikäisten lasten refraktorisen gMG:n hoidossa ei ole varmistettu.

Soliris-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten NMOSD:n hoidossa ei ole varmistettu.

Antotapa

Ei saa antaa nopeana injektiona (bolusinjektiona) laskimoon. Solirisin saa antaa vain laskimonsisäisenä infuusiona jäljempänä esitettyjen ohjeiden mukaan.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

Laimennettu Soliris-liuos tulee antaa 25–45 minuuttia (35 minuuttia $\pm$ 10 minuuttia) kestäväenä laskimonsisäisenä infuusiona aikuisille ja 1–4 tuntia kestäväenä infuusiona alle 18-vuotiaille pediatriksille potilaille painovoimalla toimivalla nesteensiirtolaitteella, ruiskutyypillisellä pumpulla tai infuusiopumpulla. Laimennettua Soliris-liuosta ei tarvitse suojata valolta infuusion aikana. Potilaita tulee seurata yhden tunnin ajan infuusion jälkeen. Jos haittavaikutuksia ilmenee Soliris-hoidon antamisen aikana, infuusionopeutta voidaan hidastaa tai infuusio voidaan keskeyttää lääkärin harkinnan mukaan. Jos infuusionopeutta hidastetaan, infuusion kokonaisaika ei saa ylittää aikuisilla kahta tuntia eikä alle 18-vuotiailla pediatriksilla potilailla neljää tuntia.

Kotona annettavien infuusioiden turvallisuudesta on rajallisesti tietoa, joten lisävarotoimenpiteitä kuten valmiutta infuusioreaktioiden tai anafylaksian kiireelliseen hoitoon potilaan kotona suositellaan. Infuusioreaktiot on kuvattu valmisteyhteenvedon kohdissa 4.4 ja 4.8.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys ekulitsumabille, hiiren proteiineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Soliris-hoitoa ei saa aloittaa potilaille (ks. kohta 4.4):

- joilla on hoitamaton *Neisseria meningitidis* -infektio
- joilla ei ole voimassa olevaa *Neisseria meningitidis* –rokotusta, paitsi jos estohoitoa sopivilla antibiooteilla käytetään siihen saakka, kunnes rokotuksesta on kulunut kaksi viikkoa.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyyden

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Solirisin ei odoteta vaikuttavan anemian aplastiseen komponenttiin potilailla, joilla on PNH.

Meningokokki-infektio

Vaikutusmekanisminsa vuoksi Solirisin käyttö lisää potilaan alttiutta saada meningokokki-infektio (*Neisseria meningitidis*). Minkä tahansa seroryhmän aiheuttamaa meningokokkia voi esiintyä. Infektiovaaran vähentämiseksi kaikki potilaat tulee rokottaa vähintään 2 viikkoa ennen Soliris-hoidon antamista, ellei Soliris-hoidon viivästyisestä aiheutuva riski ole suurempi kuin meningokokki-infektion riskit. Potilaille, jotka aloittavat Soliris-hoidon ennen kuin tetraivalentista meningokokkrokotuksesta on kulunut kaksi viikkoa, on annettava estohoitoa sopivilla antibiooteilla niin kauan, kunnes rokotuksesta on kulunut kaksi viikkoa. Rokotteita seroryhmiä A, C, Y ja W 135 vastaan suositellaan yleisesti patogeenisten meningokokkiseroryhmien estoon. Rokote seroryhmä B:tä vastaan, mikäli saatavilla, on myös suositeltava. Potilaat on rokotettava voimassa olevien kansallisten rokotussuosittelujen mukaisesti.

Rokotus voi aktivoida komplementtia entistä enemmän. Sen seurauksena komplementtivälitteisiä tauteja, kuten PNH:ta, aHUS:aa, refraktorista gMG:tä ja NMOSD:tä, sairastavilla potilailla perussairauden merkit ja oireet kuten hemolyyysi (PNH:ssa) tai tromboottinen mikroangiopatia (aHUS:ssa), voivat pahentua, tai potilas voi saada pahenemisvaiheen (refraktorinen gMG) tai relapsin (NMOSD). Potilaita on siis suositellun rokotuksen jälkeen seurattava tarkoin taudin oireiden varalta.

Rokotus ei ehkä ole riittävä meningokokki-infektion estämiseksi. Antibakteeristen aineiden asianmukaista käyttöä koskevia virallisia ohjeita tulee noudattaa. Soliris-hoitoa saaneilla potilailla on raportoitu vakavia ja kuolemaan johtaneita meningokokki-infektioita. Sepsis on yleinen meningokokki-infektioiden ilmentymä Soliris-hoitoa saavilla potilailla (ks. kohta 4.8). Kaikkia potilaita tulee seurata meningokokki-infektion varhaisten oireiden varalta. Jos infektiota epäillään, tulee oireet arvioida välittömästi ja hoitaa sopivilla antibiooteilla tarpeen mukaan. Potilaalle tulee

kertoa näistä oireista ja toimenpiteistä sen varalta, että hänen on välittömästi haettava lääkärinhoitoa. Lääkärin on kerrottava potilaalle Soliris-hoidon hyödyistä ja riskeistä ja annettava potilaalle potilasopas ja turvallisuustietoa sisältävä potilaskortti (katso kuvaus pakkausselosteesta).

Muut systeemiset infektiot

Soliris-hoidon antamisessa tulee sen vaikutusmekanismin vuoksi noudattaa varovaisuutta systeemisiä infektioita sairastavilla potilailla. Potilaiden infektiotalttius varsinkin *Neisseria*-bakteerien ja kapselillisten bakteerien aiheuttamille infektioille saattaa kasvaa. *Neisseria*-lajien (muiden kuin *Neisseria meningitidis*) aiheuttamia vakavia infektioita, mukaan lukien disseminoituneita gonokokki-infektioita, on raportoitu. Potilaiden tietämystä mahdollisista vakavista infektioista ja niiden oireista tulee lisätä antamalla heille tietoja pakkausselosteesta. Lääkärien tulee neuvoa potilaille, miten ehkäistä tippuri-infektioita.

Infuusioon liittyvät reaktiot

Solirisin antaminen voi aiheuttaa infuusioon liittyviä reaktioita tai immunogeenisuutta, joka voi aiheuttaa allergisia tai yliherkkyyssreaktioita (myös anafylaksiaa). Kliinisissä tutkimuksissa yksi refraktorista gMG:tä sairastava potilas (0,9 %) sai infuusioon liittyvän reaktion, joka vaati Soliris-hoidon keskeyttämisen. Kukaan pediatriasta potilaista, joilla oli PNH, aHUS, refraktorinen gMG tai NMOSD, ei saanut Soliris-hoidon keskeyttämisen vaativaa infuusioon liittyvää reaktiota. Solirisin antaminen tulee keskeyttää kaikilla potilailla, jotka saavat vaikeita infuusioon liittyviä reaktioita. Näille potilaille tulee antaa asianmukaista hoitoa.

Immunogeenisyys

Soliris-hoitoa saaneilla potilailla havaittiin harvoin vasta-ainevaste kaikissa kliinisissä tutkimuksissa. Alhaisen vasta-ainevasteen esiintyvyyden (3,4 %) raportoitiin olleen lumelääkekontrolloiduissa PNH-tutkimuksissa vastaava kuin lumelääkettä saaneilla potilailla (4,8 %).

Soliris-hoitoa saaneista aHUS-potilaista 3:lla 100:sta (3 %:lla) todettiin vasta-aineita Solirisille yhdistelmä-ECL-tutkimuksessa. aHUS-potilaista yhdellä 100:sta (1 %:lla) neutraloivien vasta-aineiden arvot olivat matalia positiivisia.

Lumelääkekontrolloidussa refraktorista gMG:tä koskeneessa tutkimuksessa yhdellekään (0/62) Soliris-hoitoa saaneista potilaista ei kehittynyt lääkevasta-aineita 26 viikon aktiivisen hoidon aikana, kun taas refraktorista gMG:tä sairastavilla potilailla tehdyssä jatkotutkimuksessa yhteensä kolme 117 potilaasta (2,6 %) oli ADA-positiivisia jollakin lähtötilanteen jälkeisellä käynnillä. Positiiviset ADA-tulokset vaikuttivat ohimeneviltä, koska positiivisia tittereitä ei saatu myöhemmillä käynneillä, eikä näillä potilailla havaittu positiivisten ADA-tittereiden vaikutuksiin viittaavia kliinisiä löydöksiä.

NMOSD-potilailla tehdyssä lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa 2:lla 95:stä (2,1 %:lla) Soliris-hoitoa saaneista potilaista todettiin lääkevasta-ainevaste lähtötilanteen jälkeen. Kummallakaan potilaalla ei todettu neutraloivia vasta-aineita. Positiiviset ADA-näytteet olivat heikosti positiivisia ja positiivisuus oli ohimenevää. Vasta-aineiden kehittymisen ja kliinisen vasteen tai haittavaikutusten välillä ei ole todettu korrelaatiota.

Immunisaatio

PNH- ja aHUS-potilaiden ja potilaiden, joilla on refraktorinen gMG tai NMOSD, immunisaatio on suositeltavaa aloittaa voimassa olevien rokotusohjeiden mukaisesti ennen Soliris-hoidon aloittamista. Lisäksi kaikki potilaat tulee rokottaa meningokokki-infektioita vastaan vähintään 2 viikkoa ennen Solirisin antamista, ellei Soliris-hoidon viivästyminen aiheutuva riski ole suurempi kuin meningokokki-infektion riskit. Jos potilas aloittaa Soliris-hoidon ennen kuin tetravalentista meningokokkikrokotuksesta on kulunut kaksi viikkoa, hänelle on annettava estohoitoa sopivia antibiootteja, kunnes rokotuksesta on kulunut kaksi viikkoa. Rokotteita seroryhmiä A, C, Y ja W 135 vastaan suositellaan yleisesti patogeenisten meningokokkiseroryhmien estoon. Rokote seroryhmä B:tä vastaan, mikäli saatavilla, on myös suositeltava (ks. Meningokokki-infektio).

Alle 18-vuotiaat potilaat on rokotettava *Haemophilus influenzae*- ja pneumokokki-infektioita vastaan, ja rokotuksissa on noudatettava tarkoin kutakin ikäryhmää koskevia kansallisia rokotussuosituksia.

Rokotus voi aktivoida komplementtia entistä enemmän. Sen seurauksena komplementtivälitteisiä tauteja, kuten PNH:ta, aHUS:aa, refraktorista gMG:tä tai NMOSD:tä, sairastavilla potilailla perussairauden merkit ja oireet kuten hemolyysi (PNH:ssa) tai tromboottinen mikroangiopatia (aHUS:ssa), voivat pahentua, tai potilas voi saada pahenemisvaiheen (refraktorinen gMG) tai relapsin (NMOSD). Potilaita on siis suositellun rokotuksen jälkeen seurattava tarkoin taudin oireiden varalta.

Antikoagulanttihoito

Soliris-hoidon ei pitäisi aiheuttaa muutoksia antikoagulanttihoitoon.

Immunosuppressiohoidot

Refraktorinen gMG

Kun immunosuppressiohoitoja ja koliinisteraasin estäjähoitoja vähennetään tai lopetetaan, potilaita on seurattava tarkoin sairauden pahenemisesta kertovien merkkien varalta.

Neuromyelitis optica -kirjon häiriö

Kun immunosuppressiohoitoa vähennetään tai hoito lopetetaan, potilaita on seurattava tarkoin NMOSD:n mahdollisesta relapsista kertovien merkkien ja oireiden varalta.

PNH-potilaiden laboratorioseuranta

PNH-potilaita tulee seurata intravaskulaarisen hemolyysin merkkien ja oireiden varalta, mukaan lukien seerumin laktaattidehydrogenaasin (LDH) määrän seuranta. Soliris-hoitoa saavia potilaita tulee seurata vastaavalla tavalla intravaskulaarisen hemolyysin varalta mittaamalla LDH-määriä. Potilaiden annosta täytyy ehkä muuttaa suositellun 14 ± 2 päivän annosteluohjelman puitteissa ylläpitovaiheen aikana (korkeintaan joka 12. päivä).

aHUS-potilaiden laboratorioseuranta

Soliris-hoitoa saavilla aHUS-potilailla on seurattava tromboottisen mikroangiopatian ilmaantumista määrittämällä trombosyyttimäärä, seerumin LDH ja seerumin kreatiniini, minkä perusteella potilaiden annosta saattaa olla tarpeen säätää suositellun 14 ± 2 päivän annosteluohjelman puitteissa ylläpitovaiheen aikana (korkeintaan joka 12. päivä).

PNH-potilaan hoidon keskeyttäminen

Jos PNH-potilas keskeyttää Soliris-hoidon, potilasta tulee seurata tarkoin vakavan intravaskulaarisen hemolyysin merkkien ja oireiden varalta. Vakava hemolyysi voidaan havaita seerumin LDH-määrästä, joka nousee hoitoa edeltänyttä tasoa suuremmaksi, ja mistä tahansa seuraavista tekijöistä: yli 25 prosentin absoluuttinen PNH-kloonin koon pienentyminen (verensiirrosta johtuvan laimentumisen puuttuessa) yhden viikon kuluessa tai nopeammin, hemoglobiinin määrä < 5 g/dl tai vähentyminen > 4 g/dl yhden viikon kuluessa tai nopeammin, angina pectoris, psyykkisen tilan muutos, 50 prosentin nousu seerumin kreatiniinin määrässä tai tromboosi. Soliris-hoidon keskeyttävää potilasta tulee seurata vakavan hemolyysin ja muiden reaktioiden varalta vähintään 8 viikon ajan.

Jos vakava hemolyysi ilmenee Soliris-hoidon keskeyttämisen jälkeen, seuraavia menettelyjä tai hoitoja tulee harkita: verensiirto (punasoluja) tai verenvaihto, jos PNH-punasolujen osuus on > 50 % punasolujen kokonaismäärästä virtausytometrialla mitattuna, antikoagulaatio, kortikosteroidit tai Soliris-hoidon uudelleen aloittaminen. Kliinisissä PNH-tutkimuksissa Soliris-hoito-ohjelman keskeytti 16 potilasta. Vakavaa hemolyysia ei ilmennyt.

aHUS-potilaan hoidon keskeyttäminen

Tromboottisia mikroangiopatiakomplikaatioita on havaittu joillakin potilailla jo 4 viikon kuluttua ja enintään 127 viikon kuluttua Soliris-hoidon keskeyttämisestä. Hoidon keskeyttämistä pitää harkita vain, jos se on lääketieteellisesti aiheellista.

Kliinisissä aHUS-tutkimuksissa 61 potilasta (21 pediatria potilasta) keskeytti Soliris-hoidon. Seuranta-ajan mediaani oli 24 viikkoa. Hoidon keskeyttämisen jälkeen 12 potilaalla havaittiin 15 vaikeaa tromboottista mikroangiopatiakomplikaatiota, ja 2 vaikeaa tromboottista mikroangiopatiakomplikaatiota ilmeni lisäksi 2 potilaalla, jotka käyttivät hyväksyttyä Soliris-annostusta pienempää annostusta (ks. kohta 4.2). Vaikeita tromboottisia mikroangiopatiakomplikaatioita esiintyi potilailla riippumatta siitä, oliko heillä tunnistettu geenimutaatio, suuren riskin polymorfismi tai autovasta-aine. Näillä potilailla esiintyi vakavia lääketieteellisiä lisäkomplikaatioita, joita olivat mm. vaikea munuaistoiminnan heikentyminen, sairauteen liittyvä sairaalahoito ja eteneminen dialyysia vaativaan loppuvaiheen munuaissairauteen. Vaikka Soliris-hoito aloitettiin uudelleen hoidon keskeyttämisen jälkeen, munuaissairaus eteni yhdellä potilaalla loppuvaiheeseen.

Jos aHUS-potilas keskeyttää Soliris-hoidon, potilasta tulee seurata tarkoin komplikaationa ilmaantuvan vaikea-asteisen tromboottisen mikroangiopatian merkkien ja oireiden varalta. Seuranta ei välttämättä riitä vaikeiden mikroangiopatiakomplikaatioiden ennustamiseen eikä ehkäisyyn aHUS-potilailla Soliris-hoidon keskeyttämisen jälkeen.

Hoidon lopettamisen jälkeen komplikaationa ilmaantuva vaikea-asteinen tromboottinen mikroangiopatia voidaan tunnistaa (i) toteamalla mitkä tahansa kaksi seuraavista veriarvoista tai määrittämällä jokin seuraavista veriarvoista toistuvasti: trombosyyttimäärän väheneminen vähintään 25 % hoitoa edeltävästä määrästä tai Soliris-hoidon aikana todetusta suurimmasta trombosyyttimäärästä, seerumin kreatiniinipitoisuuden suureneminen vähintään 25 % hoitoa edeltävään pitoisuuteen tai Soliris-hoidon aikana todettuun pienimpään pitoisuuteen verrattuna tai seerumin laktaattidehydrogenaasipitoisuuden suureneminen vähintään 25 % hoitoa edeltävään pitoisuuteen tai Soliris-hoidon aikana todettuun pienimpään pitoisuuteen verrattuna, tai (ii) toteamalla jokin seuraavista: mielentilan muutos tai kouristuskohtaus, angina pectoris tai hengenahdistus tai verisuonitukos.

Jos vaikea-asteinen tromboottinen mikroangiopatia ilmaantuu komplikaationa Soliris-hoidon lopettamisen jälkeen, on harkittava Soliris-hoidon aloittamista uudelleen, elintoimintoja tukevaa plasmanvaihtoa/plasmainfuusiota tai asianmukaisia elinkohtaisia tukitoimenpiteitä, kuten dialyysihoidoa tukemaan munuaisten toimintaa, mekaanista ventilaatiota tukemaan hengitystoimintoja tai antikoagulantteja.

Refraktorisen gMG:n hoidon lopettaminen:

Soliris-valmisteen käyttöä refraktorisen gMG:n hoitoon on tutkittu vain asetelmassa, jossa lääkkeenanto on ollut jatkuva. Soliris-hoidon lopettaneita potilaita on seurattava tarkoin sairauden pahenemisen merkkien ja oireiden varalta.

NMOSD:n hoidon lopettaminen:

Soliris-valmisteen käyttöä NMOSD:n hoitoon on tutkittu vain asetelmassa, jossa lääkkeenanto on ollut jatkuva, eikä Soliris-hoidon lopettamisen vaikutuksia ole selvitetty. Soliris-hoidon lopettaneita potilaita on seurattava tarkoin NMOSD:n mahdollisen relapsin merkkien ja oireiden varalta.

Hoito-oppaat

Jokaisen lääkärin, joka aikoo määrätä Soliris-hoitoa, on varmistettava, että hän on tutustunut valmisteen määräämistä koskevaan oppaaseen lääkäreille. Lääkärin on keskusteltava Soliris-hoidon riskeistä ja hyödyistä potilaan kanssa ja annettava potilaalle potilasopas sekä turvallisuustietoja sisältävä potilaskortti.

Potilaalle on kerrottava, että jos hänelle ilmaantuu kuumetta, päänsärkyä, johon liittyy kuumetta ja/tai niskan jäykkyyttä tai herkkyyttä valolle, hänen on hakeuduttava heti lääkäriin, koska nämä oireet saattavat viitata meningokokki-infektioon.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Natrium

9 mg/ml:n vahvuisella natriumkloridi-injektionesteellä (0,9 %) laimentamisen jälkeen tämän lääkevalmisteen suurin annos sisältää 0,88 g natriumia per 240 ml, mikä vastaa 44,0 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

4,5 mg/ml:n vahvuisella natriumkloridi-injektionesteellä (0,45 %) laimentamisen jälkeen tämän lääkevalmisteen suurin annos sisältää 0,67 g natriumia per 240 ml, mikä vastaa 33,5 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Polysorbaattia 80

Tämä lääkevalmiste sisältää 6,6 mg polysorbaatti 80:aa per injektioampulli (30 ml:n injektioampulli), joka vastaa enintään 0,66 mg:aa/painokilo aikuispotilaiden ja yli 10 kg painavien lapsipotilaiden suurimmalla annoksella ja enintään 1,32 mg:aa/painokilo 5 – alle 10 kg painavien lapsipotilaiden suurimmalla annoksella. Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Ekulitsumabi saattaa heikentää rituksimabin odotettuja farmakodynaamisia vaikutuksia, koska se saattaa estää rituksimabin aiheuttamaa komplementtiriippuvaista sytotoksisuutta.

Plasmanvaihdon, plasmafereesin, infuusiona annetun tuoreen jääplasman ja laskimonsisäisen immunoglobuliinihoidon (IVIg) on osoitettu pienentävän ekulitsumabin pitoisuutta seerumissa. Ekulitsumabin lisäannos on tarpeen näiden yhteydessä. Ks. kohdasta 4.2 ohjeet samanaikaisesta plasmanvaihdosta, plasmafereesista, tuoreen jääplasman infusoinnista ja IVIg-hoidosta.

Ekulitsumabin samanaikainen käyttö laskimonsisäisen immunoglobuliinihoidon (IVIg) yhteydessä saattaa vähentää ekulitsumabin tehoa. Potilasta on seurattava huolellisesti ekulitsumabin tehon heikentymisen varalta.

Ekulitsumabin samanaikainen käyttö vastasyntyneen Fc-reseptorin (FcRn) estäjien kanssa saattaa vähentää systeemistä ekulitsumabialtistusta ja vähentää ekulitsumabin tehoa. Potilasta on seurattava huolellisesti ekulitsumabin tehon heikentymisen varalta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, tulee harkita riittävän ehkäisyn käyttöä ekulitsumabihoitoon ajaksi ja vähintään 5 kuukaudeksi viimeisen annoksen jälkeen.

Raskaus

Ekulitsumabihoitoa saaville raskaana oleville naisille ei ole tehty hyvin kontrolloituja tutkimuksia. Tiedot rajallisesta määrästä ekulitsumabilta altistuneita raskauksia (alle 300 raskaudesta) eivät viittaa lisääntyneeseen sikiön epämuodostumien tai sikiön tai vastasyntyneeseen kohdistuvan toksisuuden riskiin. Hyvin kontrolloitujen tutkimusten puutteesta johtuen asiasta ei kuitenkaan ole täyttä varmuutta. Raskaana olevien naisten kohdalla yksilöllinen hyöty-riskiarviointi on siksi suositeltavaa ennen ekulitsumabihoitoon aloittamista ja hoidon aikana. Jos raskaudenaikaisen hoidon katsotaan olevan tarpeen, äidin ja sikiön huolellista, paikallisten suositusten mukaista seuranta suositellaan.

Ekulitsumabin vaikutusta eläinten lisääntymiseen ei ole tutkittu (ks. kohta 5.3).

Ihmisen IgG-vasta-aineiden tiedetään läpäisevän ihmisen istukan, ja näin ollen on mahdollista, että ekulitsumabilla on komplementin terminaalista osaa estävä vaikutus sikiön verenkierrassa. Soliris-valmistetta tulee siksi antaa raskaana oleville naisille vain, jos se on selvästi tarpeen.

Imetys

Ei ole odotettavissa vaikutuksia vastasyntyneisiin tai imeväisiin, sillä niukat saatavissa olevat tiedot viittaavat siihen, ettei ekulitsumabi erity ihmisen rintamaitoon. Saatavissa olevien tietojen niukkuuden vuoksi rintaruokinnan hyödyt kehitykselle ja terveydelle tulee kuitenkin huomioida yhdessä äidin kliinisen ekulitsumabin tarpeen ja rintaruokittavaan lapseen mahdollisesti kohdistuvien, ekulitsumabista tai äidin perussairaudesta johtuvien haittavaikutusten kanssa.

Hedelmällisyys

Erityisiä tutkimuksia ekulitsumabin vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole tehty.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Soliris-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Supportiivista turvallisuustietoa saatiin 33:sta kliinisestä tutkimuksesta, joiden puitteissa 1 555 potilasta komplementtivälitteisiä tauteja sairastavista populaatioista (mukaan lukien PNH, aHUS, refraktorinen gMG ja NMOSD) altistui ekulitsumabille. Yleisin haittavaikutus oli päänsärky (ilmeni yleisimmin annostelun alkuvaiheessa), ja vakavin haittavaikutus oli meningokokki-infektio.

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 1 on esitetty spontaaniraportoinnissa ja loppuun suoritetuissa kliinisissä ekulitsumabitutkimuksissa (mukaan lukien PNH- ja aHUS-tutkimuksissa sekä refraktorista gMG:tä ja NMOSD:tä koskevista tutkimuksista) raportoidut haittavaikutukset. Ekulitsumabin käyttöön liittyvät haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmän ja suositettavan termin mukaan jaettuina hyvin yleisiin ($\geq 1/10$), yleisiin ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaisiin ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$) ja harvinaisiin ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1: Kliinisissä ekulitsumabitutkimuksissa raportoidut sekä valmisteen markkinoille tulon jälkeen todetut haittavaikutukset PNH- ja aHUS-potilailla sekä potilailla, joilla oli refraktorinen gMG tai NMOSD

MedDRA elinluokat	Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)	Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)	Harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)
Infektiot		Keuhkokuume, ylähengitysteiden infektio, keuhkoputkitulehdus, nasofaryngiitti, virtsatieinfektio, huuliherpes	Meningokokki-infektio ^b , sepsis, septinen sokki, peritoniitti, alahengitystieinfektio, sieninfektio, virusinfektio, paise ^a , selluliitti, influenssa, gastrointestinaalinen infektio, kystiitti, infektio, sinuiitti, ieninfektio	Aspergillus-infektio ^c , bakteeriperäinen niveltulehdus ^c , urogenitaalinen gonokokki-infektio, <i>Haemophilus</i> -infektio, märkärupi

MedDRA elinluokat	Hyvin yleinen (≥1/10)	Yleinen (≥1/100, <1/10)	Melko harvinainen (≥1/1 000, <1/100)	Harvinainen (≥1/10 000, <1/1 000)
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyyppit)				Pahanlaatuinen melanooma, myelodysplastinen oireyhtymä
Veri ja imukudos		Leukopenia, anemia	Trombosytopenia, lymfopenia	Hemolyysi*, hyytymistekijöiden poikkeavuudet, punasolujen sakkautuminen, koagulopatia
Immuuni-järjestelmä			Anafylaktinen reaktio, yliherkkyys	
Umpieritys				Gravesin tauti
Aineenvaihdunta ja ravitseminen			Heikentynyt ruokahalu	
Psyykkiset häiriöt		Unettomuus	Masennus, ahdistus, mielialan vaihtelut, unihäiriöt	Poikkeavat unet
Hermosto	Pään-särky	Heitehuimaus	Parestesia, vapina, makuhäiriö, pyörtyminen	
Silmät			Hämärtynyt näkökyky	Sidekalvon ärsytys
Kuulo ja tasapainoelin			Tinnitus, kierto- ja huimaus	
Sydän			Sydämentykytys	
Verisuonisto		Hypertensio	Pahentunut hypertensio, hypotensio, kuumat aallot, laskimoiden häiriöt	Hematooma
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Yskä, kurkku- ja nielukipu	Hengenahdistus, nenäverenvuoto, kurkun ärsytys, nenän tukkoisuus, voimakas nuha	
Ruoansulatus-elinistö		Ripuli, oksentelu, pahoinvointi, vatsakipu	Ummetus, dyspepsia, vatsan pingottuminen	Gastroesofageaalinen refluksaus, ienkipu
Maksa ja sappi				Ikterus
Iho ja ihonalainen kudos		Ihottuma, kutina, alopesia	Urtikaria, eryteema, petekiat, liikkahikoilu, kuiva iho, ihotulehdus	Ihon pigmenttimuutokset
Luusto, lihakset ja sidekudos		Nivelkipu, lihaskipu, kipu raajoissa	Lihaskouristukset, luukipu, selkäkipu, niskakipu	Leukalukko, niveltien turvotus
Munuaiset ja virtsatiet			Munuaisten vajaatoiminta, virtsaamisvaikeudet, verivirtsaisuus	
Sukupuolielimet ja rinnat			Spontaani erektio	Kuukautishäiriöt
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Kuume, väsymys, influenssan tapainen sairaus	Edeema, epämiellyttävä tunne rinnassa, astenia, rintakipu, infuusiokohdan kipu, vilunväreet	Ekstravasatio, infuusiokohdan parestesiat, kuumuuden tunne

MedDRA elinluokat	Hyvin yleinen (≥1/10)	Yleinen (≥1/100, <1/10)	Melko harvinainen (≥1/1 000, <1/100)	Harvinainen (≥1/10 000, <1/1 000)
Tutkimukset			ALAT-arvon nousu, ASAT-arvon nousu, GGT-arvon nousu, hematokriitin pieneneminen, hemoglobiiniarvon pieneneminen	Coombsin kokeen positiivinen tulos ^c
Vammat, myrkytykset ja hoito-komplikaatiot		Infuusioon liittyvä reaktio		

Mukana olleet tutkimukset: astma (C07-002), aHUS(C08-002, C08-003, C10-003, C10-004), dermatomyosiitti (C99-006), refraktorinen gMG (C08-001, ECU-MG-301, ECU-MG-302, ECU-MG-303), neuromyelitis optica -kirjon häiriö (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), psoriaasi (C99-007), RA (C01-004, C97-001, C99-001, E01-004, E99-001), STEC-HUS (C11-001), SLE (C97-002). MedDRA-versio 26.1.

*Ks. kohta Joidenkin haittavaikutusten kuvaus.

^a Paiseisiin sisältyvät seuraavat MedDRA termit: paise raajassa, paise paksusuoleessa, paise munuaisessa, ihonalainen paise, hammaspaise, maksapaise, perirektaalinen paise, rektaalinen paise.

^b Meningokokki-infektioon sisältyvät seuraavat MedDRA-termit: meningokokki-infektio, meningokokkisepsis, meningokokkiaivokalvotulehdus.

^c Valmisteen markkinoilletulon jälkeisistä raporteista tunnistetut lääkehaittavaikutukset

Joidenkin haittavaikutusten kuvaus

Kaikissa kliinisissä tutkimuksissa vakavin haittavaikutus oli meningokokin aiheuttama sepsis, joka on yleinen meningokokki-infektioiden ilmentymä Soliris-hoitoa saavilla potilailla (ks. kohta 4.4).

Myös muiden *Neisseria*-lajien aiheuttamia sepsistapauksia on raportoitu, mukaan lukien *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria siccan/subflavan* sekä määrittämättömien *Neisseria*-lajien.

Vasta-aineita Solirisille havaittiin 2 prosentilla PNH-potilaista käyttämällä ELISA-koetta sekä 3 prosentilla aHUS-potilaista ja 2 prosentilla NMOSD-potilaista käyttämällä yhdistelmä-ECL-tutkimusta. Refraktorista gMG:tä koskevissa lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa ei todettu lääkevasta-aineita. Muiden proteiinien tapaan käyttöön liittyy immunogeenisuuden mahdollisuus.

Hemolyysitapauksia on raportoitu, kun Soliris-annos on kliinisissä PNH-tutkimuksissa jäänyt saamatta tai sen saaminen on viivästynyt (ks. kohta 4.4).

Tromboottisia mikroangiopatiakomplikaatioita on raportoitu, kun Soliris-annos on kliinisissä aHUS-tutkimuksissa jäänyt saamatta tai sen saaminen on viivästynyt (ks. myös kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Pediatriseen PNH-tutkimukseen M07-005 otettujen pediatristen ja nuorten (11 – < 18-vuotiaiden) potilaiden turvallisuusprofiili vaikutti samankaltaiselta kuin aikuisilla PNH-potilailla todettu. Yleisin pediatrisilla potilailla raportoitu haittavaikutus oli päänsärky.

aHUS-tutkimuksissa C08-002, C08-003, C09-001r ja C10-003 mukana olleiden pediatristen aHUS-potilaiden (iältään 2 kuukautta – < 18 vuotta) turvallisuusprofiili vaikutti samankaltaiselta kuin aikuisilla aHUS-potilailla todettu. Turvallisuusprofiilit eri-ikäisten pediatristen potilaiden alaryhmissä vaikuttavat samankaltaisilta.

Pediatrisilla potilailla (iältään 12 – < 18 vuotta), joilla oli refraktorinen gMG ja jotka olivat mukana tutkimuksessa ECU-MG-303, turvallisuusprofiili vaikutti samanlaiselta kuin refraktorista gMG:tä sairastavilla aikuisilla todettu.

Läkkäät potilaat

Läkkäiden (≥ 65 vuotta) ja tätä nuorempien (< 65 vuotta) refraktorista gMG:tä sairastavien potilaiden välillä ei ole raportoitu yleisiä eroja turvallisuuden suhteen (ks. kohta 5.1).

Muita sairauksia sairastavat potilaat

Turvallisuutta koskevat tiedot muista kliinisistä tutkimuksista

Samansuuntaisia tietoja turvallisuudesta saatiin 12:sta loppuun suoritetusta kliinisestä tutkimuksesta, joihin osallistui 934 ekulitsumabille altistettua potilasta muista sairauspopulaatioista kuin PNH, aHUS, refraktorinen gMG tai NMOSD. Yksi rokottamaton potilas, jolla diagnosoitiin idiopaattinen membranootinen glomerulonefropatia, sai meningokokin aiheuttaman meningiitin eli aivokalvontulehduksen. Muita sairauksia kuin PNH, aHUS, refraktorinen gMG tai NMOSD sairastavilla potilailla ilmoitetut haittavaikutukset olivat samankaltaisia kuin PNH- ja aHUS-potilailla sekä potilailla, joilla oli refraktorinen gMG tai NMOSD (ks. taulukko 1 edellä). Näissä kliinisissä tutkimuksissa ei ole tullut ilmi erityisiä haittavaikutuksia.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luettellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole ilmoitettu yliannostustapauksia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: komplementin estäjät, ATC-koodi: L04AJ01

Soliris on humanisoitu monoklonaalinen IgG_{2/4κ}-yhdistelmästä aine. Se sitoutuu ihmisen komplementtiproteiiniin C5 ja estää komplementin terminaalisen osan aktivoitumisen. Soliris-vasta-aine sisältää ihmisen geenien muuttumattomia alueita ja hiiren komplementaarisuuden määrittäviä alueita, jotka on siirretty ihmisen kevyt ja raskas ketjun vaihteleviin osiin. Soliris koostuu kahdesta 448 aminohapon raskas ketjusta ja kahdesta 214 aminohapon kevyt ketjusta. Sen molekyylipaino on noin 148 kDa.

Solirisia tuotetaan hiiren myelooman ilmentymässä (NS0-solulinja) ja puhdistetaan affiniteetti- ja ionivaihtokromatografialla. Lääkeainemassan valmistusprosessi sisältää myös erityiset virusten inaktivaatio- ja poistovaiheet.

Vaikutusmekanismi

Solirisin vaikuttava aine ekulitsumabi on komplementin terminaalisen osan estäjä, joka sitoutuu suurella affiniteetilla spesifisesti komplementtiproteiiniin C5. Se estää C5:n pilkkoutumisen C5a:ksi ja C5b:ksi ja terminaalisen komplementtikompleksin C5b-9 muodostumisen. Ekulitsumabi säilyttää komplementin aktivaation varhaiset komponentit, jotka ovat tärkeitä mikro-organismien opsonisaatiolle ja immuunikompleksien poistamiselle.

Soliris-hoito estää PNH-potilailla terminaalisen komplementin hallitsemattoman aktivaation ja siitä aiheutuvan komplementtivälitteisen intravaskulaarisen hemolyysin. Noin 35 mikrogrammaa/ml on

useimmilla PNH-potilailla riittävä ekulitsumabin pitoisuus seerumissa komplementin terminaalisen osan aiheuttaman intravaskulaarisen hemolyysin olennaisesti täydelliseen estämiseen. Solirisin antaminen pitkäaikaisesti johti PNH-potilailla nopeasti ja pysyvästi komplementin välittämän hemolyytin aktiivisuuden vähenemiseen.

Soliris-hoito estää aHUS-potilailla terminaalisen komplementin hallitsemattoman aktivaation ja siitä aiheutuvan komplementtivälitteisen tromboottisen mikroangiopatian.

Suositusannoksina annettu Soliris vähensi kaikilla potilailla terminaalisen komplementin aktivaatiota nopeasti ja pitkäkestoisesti. Seerumin ekulitsumabipitoisuus noin 50–100 mikrogrammaa/ml on kaikilla aHUS-potilailla riittävä estämään terminaalisen komplementin aktivaation jokseenkin täydellisesti.

Solirisin antaminen pitkäaikaisesti johti aHUS-potilailla nopeasti ja pysyvästi komplementin välittämän tromboottisen mikroangiopatian vähenemiseen.

Potilailla, joilla on refraktorinen gMG, terminaalisen komplementin hallitsematon aktivaatio aiheuttaa solukalvoa tuhoavasta kompleksista (MAC) riippuvaista liukenemista ja C5a:sta riippuvaista tulehdusta hermo-lihasliitoksessa, mikä johtaa neuromuskulaarisen viestinvälityksen häiriöön. Soliris-valmisteen jatkuva anto johtaa välittömään, täydelliseen ja pitkäkestoiseen terminaalisen komplementin aktivaation estoon (ekulitsumabin pitoisuus seerumissa ≥ 116 mikrogrammaa/ml).

NMOSD-potilailla AQP4-autovasta-aineiden aiheuttama terminaalisen komplementin hallitsematon aktivaatio aiheuttaa MAC:sta ja C5a:sta riippuvaista tulehdusta, joka johtaa astrosyyttien nekroosiin ja veri-aivoesteen läpäisevyyden lisääntymiseen sekä ympäröivien oligodendrosyyttien ja neuronien tuhoutumiseen. Soliris-valmisteen jatkuva anto johtaa välittömään, täydelliseen ja pitkäkestoiseen terminaalisen komplementin aktivaation estoon (ekulitsumabin pitoisuus seerumissa ≥ 116 mikrogrammaa/ml).

Kliininen teho ja turvallisuus

Paroksymaalinen nokturnaalinen hemoglobiuria

Solirisin turvallisuutta ja tehoa PNH-potilailla, joilla oli hemolyysi, arvioitiin satunnaistetussa, lumelääkekontrolloidussa 26 viikkoa kestäneessä kaksoissokkotutkimuksessa (C04-001). PNH-potilaita hoidettiin Solirisilla myös 52 viikkoa kestäneessä yhden haaran tutkimuksessa (C04-002) ja pitkäaikaisessa jatkotutkimuksessa (E05-001). Potilaat saivat meningokokkrokotuksen ennen kuin he saivat Solirista. Kaikissa tutkimuksissa ekulitsumabiannos oli aluksi 600 mg 7 ± 2 päivän välein 4 viikon ajan. Tämän jälkeen annettiin 900 mg 7 ± 2 päivää myöhemmin ja sitten 900 mg 14 ± 2 päivän välein tutkimuksen loppuun asti. Solirista annettiin 25–45 minuutin (35 minuuttia ± 10 minuuttia) laskimonsisäisenä infuusiona. PNH-potilailla käynnistettiin myös havainnoiva noninterventiotyyppinen rekisteritutkimus (M07-001), jossa pyrittiin selvittämään PNH:n luonnollista kulkua hoitamattomilla potilailla ja Soliris-hoidon aikana saavutettavia kliinisiä hoitotuloksia.

Tutkimuksessa C04-001 (TRIUMPH) PNH-potilaat, jotka olivat saaneet vähintään 4 verensiirtoa edellisten 12 kuukauden aikana ja joilla oli virtausytometrisesti vahvistettuna vähintään 10 % PNH-soluja ja verihiutaleiden määränä vähintään 100 000/mikrolitra, satunnaistettiin joko Soliris-hoitoon ($n = 43$) tai lumelääkehoitoon ($n = 44$). Ennen satunnaistamista kaikkia potilaita seurattiin alustavan seurantajakson ajan, jolloin vahvistettiin punasolusiirron tarve ja määritettiin hemoglobiinipitoisuus (asetusarvo), joka määrittäisi kunkin potilaan hemoglobiinin vakiintumisen ja verensiirtotulokset. Hemoglobiinin asetusarvo oli pienempi tai yhtä suuri kuin 9 g/dl oireilevilla potilailla ja pienempi tai yhtä suuri kuin 7 g/dl oireettomilla potilailla. Ensijaisia lopputapahtumia olivat hemoglobiinin vakiintuminen (potilaat, joilla hemoglobiinipitoisuus pysyi hemoglobiinin asetusarvon yläpuolella ja joilla punasolusiirto pystyttiin välttämään koko 26 viikon jakson ajan) ja verensiirron tarve. Väsymys ja terveyteen liittyvä elämänlaatu olivat merkityksellisiä toissijaisia lopputapahtumia. Hemolyysiä seurattiin lähinnä seerumin LDH-mittauksilla. Lisäksi PNH-punasolujen osuutta seurattiin virtausytometrialla. Lähtötilanteessa antikoagulantteja ja systeemisiä kortikosteroideja saaneilla

potilailla jatkettiin näitä hoitoja. Merkittävät lähtötilanteen ominaisuudet tasapainotettiin (ks. taulukko 2).

Kontrolloimattomassa tutkimuksessa C04-002 (SHEPHERD) PNH-potilaat, joille oli tehty vähintään yksi verensiirto edellisten 24 kuukauden aikana ja joiden verihiutalearvo oli vähintään 30 000 verihiutaletta/mikrolitra, saivat Soliris-hoitoa 52 viikon jakson ajan. Samanaikaisia hoitoja olivat antitromboottiset aineet 63 prosentilla potilaista ja systeemiset kortikosteroidit 40 prosentilla potilaista. Lähtötilanteen ominaisuudet esitetään taulukossa 2.

Taulukko 2: Potilastiedot ja ominaisuudet tutkimuksissa C04-001 ja C04-002

Parametri	C04-001		C04-002
	Lumelääke n = 44	Soliris n = 43	Soliris n = 97
Keskimääräinen ikä (keskihajonta)	38,4 (13,4)	42,1 (15,5)	41,1 (14,4)
Sukupuoli - nainen (%)	29 (65,9)	23 (53,5)	49 (50,5)
Aiempi aplastinen anemia tai MDS (%)	12 (27,3)	8 (18,7)	29 (29,9)
Samanaikaiset antikoagulantit (%)	20 (45,5)	24 (55,8)	59 (61)
Samanaikaiset steroidit / immunosuppressiohoidot (%)	16 (36,4)	14 (32,6)	46 (47,4)
Hoidon keskeytys	10	2	1
Punasolusiirto 12 edellisen kuukauden aikana (mediaani (Q1,Q3))	17,0 (13,5, 25,0)	18,0 (12,0, 24,0)	8,0 (4,0, 24,0)
Keskim. Hb-arvo (g/dl) asetusasteessa (keskihajonta)	7,7 (0,75)	7,8 (0,79)	N/A
Hoitoa edeltävä LDH (mediaani, U/l)	2 234,5	2 032,0	2 051,0
Vapaa hemoglobiini alussa (mediaani, mg/dl)	46,2	40,5	34,9

TRIUMPH-tutkimuksessa Soliris-hoitoa saaneilla potilailla hemolyysi väheni merkitsevästi ($p < 0,001$), mikä lisääntyneen hemoglobiinin stabilisaation osoittamana paransi anemiasa, ja punasolusiirtojen tarve väheni verrattuna lumelääkkeellä hoidettuihin potilaisiin (ks. taulukko 3). Tällaisia vaikutuksia ilmeni kaikkien kolmen tutkimusta edeltävän verensiirtoryhmän (4–14 yksikköä, 15–25 yksikköä, > 25 yksikköä) potilailla. 3 viikon Soliris-hoidon jälkeen potilaat ilmoittivat vähemmän väsymystä ja heidän terveyteen liittyvä elämänlaatusa parani. Tutkimuksen otoskoon ja keston vuoksi Solirisin vaikutusta tromboottisiin tapahtumiin ei voitu määrittää. SHEPHERD-tutkimuksessa 96 potilasta 97 mukaan otetusta potilaasta oli mukana tutkimuksen loppuun asti (yksi potilas kuoli tromboottisen tapahtuman seurauksena). Seerumin LDH-määrinä mitattu intravaskulaarisen hemolyysin väheneminen kesti koko hoitojakson ajan ja lisäsi verensiirron välttämistä, vähensi punasolusiirron tarvetta ja vähensi väsymystä. Katso taulukko 3.

Taulukko 3: Tehoa koskevat tulokset tutkimuksissa C04-001 ja C04-002

	C04-001			C04-002*	
	Lumelääke n = 44	Soliris n = 43	P-arvo	Soliris n = 97	P-arvo
Niiden potilaiden osuus, joilla hemoglobiinitaso stabilisoitui 26 viikon hoidon aikana	0	49	< 0,001	N/A	
Punasolusiirrot hoidon aikana (mediaani)	10	0	< 0,001	0	< 0,001
Verensiirto vältetty hoidon aikana (%)	0	51	< 0,001	51	< 0,001
LDH tutkimuksen lopussa (mediaani, U/l)	2 167	239	< 0,001	269	< 0,001
LDH AUC tutkimuksen lopussa (mediaani, U/l x päivä)	411 822	58 587	< 0,001	–632 264	< 0,001
Vapaa hemoglobiini tutkimuksen lopussa (mediaani, mg/dl)	62	5	< 0,001	5	< 0,001
FACIT-väsymys (vaikutuksen suuruus)		1,12	< 0,001	1,14	< 0,001

* Tutkimuksen C04-002 tulokset viittaavat vertailuun hoitoa edeltävän ja hoidon jälkeisen tilanteen välillä.

Alun perin tutkimuksiin C04-001 ja C04-002 sekä muihin ensimmäisiin tutkimuksiin osallistuneista 195 potilaasta Soliris-hoitoa saaneet PNH-potilaat otettiin mukaan pitkäaikaiseen lisätutkimukseen (E05-001). Intravaskulaarinen hemolyysi väheni kaikilla potilailla koko Solirisille altistamisen ajan. Altistamisaika oli 10–54 kuukautta. Tromboottisia tapahtumia oli vähemmän Soliris-hoidon aikana kuin yhtä pitkän ajanjakson aikana ennen hoitoa. Tämä havainto osoitettiin kuitenkin kontrolloimattomissa kliinisissä tutkimuksissa.

PNH-rekisterin (M07-001) perusteella arvioitiin Soliris-hoidon tehoa PNH-potilailla, jotka eivät olleet saaneet punasolusiirtoja. Potilailla oli suuri tautiaktiivisuus, joka määriteltiin tilanteeksi, jossa hemolyysi oli lisääntynyt ($\text{LDH} \geq 1,5 \times$ viitearvojen yläraja) ja potilaalla oli tähän liittyvä kliininen oire (oireita): väsymys, hemoglobinuria, vatsakipu, hengenahdistus, anemia (hemoglobiini < 100 g/l), merkittävä haitallinen verisuonitapahtuma (mukaan lukien tromboosi), nielemisvaikeus tai erektiohäiriö.

PNH-rekisteristä todettiin, että Soliris-hoitoa saaneilla potilailla oli vähemmän hemolyyseja ja siihen liittyviä oireita. 6 kuukauden kohdalla Soliris-hoitoa saaneilla potilailla, joilla ei ollut anamneesissa punasolusiirtoja, oli merkitsevästi ($p < 0,001$) pienemmät LDH-pitoisuudet (LDH-pitoisuuden mediaani 305 U/l; taulukko 4). Lisäksi 74 %:lla Soliris-hoitoa saaneista potilaista, joilla ei ollut anamneesissa siirtoja, todettiin FACIT-väsymyspisteiden parantuneen kliinisesti merkittävästi (ts. suurentuneen vähintään 4 pisteen verran) ja 84 %:lla EORTC-väsymyspisteiden parantuneen kliinisesti merkittävästi (ts. pienentyneen vähintään 10 pisteen verran).

Taulukko 4: Tehotulokset (LDH-pitoisuus ja FACIT-väsymyspisteet) PNH-potilailla, joilla ei ollut anamneesissa verensiirtoja, tutkimus M07-001

M07-001	
Parametri	Soliris Ei verensiirtoja
LDH-pitoisuus lähtötilanteessa (mediaani, U/l)	N = 43 1 447
LDH-pitoisuus 6 kk:n kohdalla (mediaani, U/l)	N = 36 305
FACIT-väsymyspisteet lähtötilanteessa (mediaani)	N = 25 32
FACIT-väsymyspisteet viimeisellä saatavilla olleella arviointikerralla (mediaani)	N = 31 44

FACIT-väsymyspistemäärä mitataan asteikolla 0–52. Mitä suurempi arvo, sitä vähemmän väsymystä.

Atyyppinen hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä

Solirisin tehoa atyyppisen hemolyyttis-ureemisen oireyhtymän (aHUS) hoidossa arvioitiin 100 potilaan tietojen perusteella, jotka oli saatu neljästä prospektiivisesta kontrolloidusta tutkimuksesta, kolmesta aikuisille ja nuorille potilaille tehdystä tutkimuksesta (C08-002A/B, C08-003A/B ja C10-004) ja yhdestä lapsille ja nuorille potilaille tehdystä tutkimuksesta (C10-003) ja yhdestä 30 potilaalle tehdystä retrospektiivisestä tutkimuksesta (C09-001r).

Tutkimus C08-002A/B oli prospektiivinen, kontrolloitu, avoin tutkimus, jossa oli mukana varhaisvaiheen aHUS-potilaita, joilla oli todettu tromboottisen mikroangiopatian kliinisiä oireita, joita olivat trombosyyttimäärä $\leq 150 \times 10^9/l$ plasmanvaihdosta/plasmainfuusiosta huolimatta sekä viitearvojen ylärajaa suuremmat LDH- ja seerumin kreatiniinipitoisuudet. Tutkimus C08-003A/B oli prospektiivinen, kontrolloitu, avoin tutkimus, johon osallistui pitempään sairastaneita aHUS-potilaita, joilla ei ollut selkeästi todettavia tromboottisen mikroangiopatian oireita ja jotka saivat pitkäaikaisesti plasmanvaihtoja/plasmainfuusioita (≥ 1 plasmanvaihto/plasmainfuusio kahden viikon välein ja enintään 3 plasmanvaihtoa/plasmainfuusiota viikossa vähintään 8 viikon ajan ennen ensimmäistä annosta). Potilaat saivat kummassakin prospektiivisessä tutkimuksessa Soliris-hoitoa 26 viikon ajan, ja useimmat potilaat osallistuivat pitkäkestoiseen avoimeen jatkotutkimukseen. Kaikkien kumpaankin prospektiiviseen tutkimukseen mukaan otettujen potilaiden ADAMTS-13-aktiivisuus oli yli 5 %.

Potilaat saivat meningokokkrokotuksen ennen Soliris-hoidon aloittamista tai estohoitoa sopivilla antibiooteilla siihen saakka, kunnes rokotuksesta oli kulunut kaksi viikkoa. Aikuisille ja nuorille aHUS-potilaille annettu Soliris-annos oli kaikissa tutkimuksissa 900 mg 7 ± 2 vuorokauden välein neljän viikon ajan, minkä jälkeen annos oli 1 200 mg 7 ± 2 vuorokautta myöhemmin, ja tämän jälkeen 1 200 mg 14 ± 2 vuorokauden välein tutkimuksen kestoajan. Soliris annettiin 35 minuuttia kestäväenä infuusiona laskimoon. Pediatrien potilaiden ja alle 40 kg painavien nuorten potilaiden annostus määräytyi farmakokineettisen simulaation perusteella, jossa suositusannos ja hoito-ohjelma määriteltiin painon perusteella (ks. kohta 4.2).

Tutkimuksessa C08-002A/B ensisijainen päätetapahtuma oli trombosyyttimäärän muutos lähtötilanteeseen verrattuna, ja tutkimuksessa C08-003A/B ensisijainen päätetapahtuma oli tromboottisen mikroangiopatian (TMA) tapahtumista vapaa tila. Muita päätetapahtumia olivat TMA:han liittyvien toimenpiteiden lukumäärä, hematologisten arvojen normaalistuminen, täydellinen TMA-vaste, LDH-pitoisuuden muutokset, munuaisten toiminta ja elämänlaatu. TMA-tapahtumista vapaaksi tilaksi määriteltiin seuraavien tapahtumien puuttuminen vähintään 12 viikon ajan: trombosyyttimäärän väheneminen > 25 % lähtötilanteeseen verrattuna, plasmanvaihto/plasmainfuusio ja uusi dialyysihoidokerta. TMA:han liittyviksi toimenpiteiksi määriteltiin plasmanvaihto/plasmainfuusio tai uusi dialyysihoidokerta. Hematologisten arvojen normaalistumiseksi

määriteltiin trombosyyttimäärän palautuminen normaaliksi ja LDH-pitoisuuksien pysyminen samalla tasolla pitkäkestoisesti ≥ 2 peräkkäisellä määrityskerralla ≥ 4 viikon aikana. Täydelliseksi TMA-vasteeksi määriteltiin hematologisten arvojen normaalistuminen ja seerumin kreatiniinipitoisuuksien pieneneminen ≥ 25 % pitkäkestoisesti ≥ 2 peräkkäisellä määrityskerralla ≥ 4 viikon aikana. Potilaiden ominaisuudet lähtötilanteessa esitetään taulukossa 5.

Taulukko 5: Potilastiedot ja ominaisuudet tutkimuksissa C08-002A/B ja C08-003A/B

Parametri	C08-002A/B	C08-003A/B
	Soliris n = 17	Soliris n = 20
Aika ensimmäisestä diagnoosista seulontaan kuukausina, mediaani (min., maks.)	10 (0,26, 236)	48 (0,66, 286)
Aika tällä hetkellä esiintyvistä kliinisistä TMA-oireista seulontaan kuukausina, mediaani (min., maks.)	< 1 (< 1, 4)	9 (1, 45)
Tällä hetkellä esiintyviin kliinisiin TMA-oireisiin annettujen plasmanvaihtojen/plasmainfuusioiden lukumäärä, mediaani (min., maks.)	17 (2, 37)	62 (20, 230)
Plasmanvaihtojen/plasmainfuusioiden lukumäärä ensimmäistä ekulitsumabiannosta edeltävien 7 päivän aikana, mediaani (min., maks.)	6 (0, 7)	2 (1, 3)
Trombosyyttimäärä lähtötilanteessa ($\times 10^9/l$), keskiarvo (keskihajonta)	109 (32)	228 (78)
LDH-pitoisuus lähtötilanteessa (U/l), keskiarvo (keskihajonta)	323 (138)	223 (70)
Potilaat, joilla ei ole todettu mutaatiota, n (%)	4 (24)	6 (30)

aHUS-tutkimukseen C08-002 A/B osallistuneet potilaat saivat Soliris-hoitoa vähintään 26 viikon ajan. Kun alkuvaiheen 26 viikon hoitajakso päättyi, suurin osa potilaista sai edelleen Soliris-hoitoa osallistumalla jatkotutkimukseen. aHUS-tutkimuksessa C08-002A/B Soliris-hoidon keston mediaani oli noin 100 viikkoa (vaihteluväli: 2 viikosta 145 viikkoon).

Soliris-hoidon aloittamisen jälkeen todettiin terminaalisen komplementin aktiivisuuden vähentyneen ja trombosyyttimäärän lisääntyneen lähtötilanteeseen verrattuna. Terminaalisen komplementin aktiivisuuden vähenemistä todettiin kaikilla potilailla Soliris-hoidon aloittamisen jälkeen.

Taulukossa 6 esitetään yhteenveto aHUS-tutkimuksen C08-002A/B tehon tuloksista. Kaikki tehon päätetapahtumavasteet paranivat tai pysyivät ennallaan 2 vuoden hoidon ajan. Täydellinen TMA-vaste säilyi ennallaan kaikilla vasteen saaneilla. Kun hoitoa jatkettiin yli 26 viikon ajan, kahdella potilaalla tämän lisäksi saavutettiin täydellinen TMA-vaste, joka pysyi ennallaan LDH:n normalisoitumisen (1 potilaalla) ja seerumin kreatiniinin vähenemisen (2 potilaalla) vuoksi.

Munuaisten toiminta parani ja pysyi hyvänä Soliris-hoidon aikana glomerulusten laskennallisen suodatusnopeuden (eGFR) perusteella. Neljällä viidestä potilaasta, jotka tarvitsivat dialyysihoidon tutkimukseen tullessaan, dialyysihoidon lopetettiin Soliris-hoidon ajaksi. Yhdelle potilaalle kehittyi uusi dialyysihoidon tarve. Potilaat raportoivat terveyteen liittyvän elämänlaadun parantuneen.

aHUS-tutkimukseen C08-002A/B osallistuneiden potilaiden vaste Soliris-hoitoon oli samanlainen riippumatta siitä, oliko heillä todettu komplementtijärjestelmää sääteleviä proteiineja koodittavien geenien mutaatioita.

aHUS-tutkimukseen C08-003A/B osallistuneet potilaat saivat Soliris-hoitoa vähintään 26 viikon ajan. Kun alkuvaiheen 26 viikon hoitajakso päättyi, suurin osa potilaista sai edelleen Soliris-hoitoa osallistumalla jatkotutkimukseen. aHUS-tutkimuksessa C08-003A/B Soliris-hoidon keston mediaani oli noin 114 viikkoa (vaihteluväli: 26–129 viikkoa). Taulukossa 6 on esitetty yhteenveto aHUS-tutkimuksen C08-003A/B tehon tuloksista.

aHUS-tutkimukseen C08-003A/B osallistuneiden potilaiden vaste Soliris-hoitoon oli samanlainen riippumatta siitä, oliko heillä todettu komplementtijärjestelmää sääteleviä proteiineja koodittavien geenien mutaatioita. Soliris-hoidon aloittamisen jälkeen todettiin terminaalisen komplementin aktiivisuuden vähentyneen kaikilla potilailla. Kaikki tehon päätetapahtumavasteet paranivat tai

pysyivät ennallaan 2 vuoden hoidon ajan. Täydellinen TMA-vaste säilyi ennallaan kaikilla vasteen saaneilla. Kun hoitoa jatkettiin yli 26 viikon ajan, kuudella potilaalla tämän lisäksi saavutettiin täydellinen TMA-vaste, joka pysyi ennallaan seerumin kreatiniinin vähenemisen vuoksi.

Yksikään potilaista ei tarvinnut dialyysihoitoa Soliris-hoidon aikana. Munuaisten toiminta parani Soliris-hoidon aikana glomerulusten laskennallisen suodatusnopeuden (eGFR) mediaanin perusteella.

Taulukko 6: Tehoa koskevat tulokset prospektiivisissa aHUS-tutkimuksissa C08-002A/B ja C08-003A/B

	C08-002A/B n = 17		C08-003A/B n = 20	
	Viikolla 26	2 vuoden kuluttua ¹	Viikolla 26	2 vuoden kuluttua ¹
Trombosyyttimäärän normalistuminen Kaikki potilaat, n (%) (95 %:n luottamusväli) Potilaat, joiden arvo poikkeava lähtötilanteesta, 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)
TMA-tapahtumista vapaa tila, n (%) (95 %:n luottamusväli)	15 (88) (64–99)	15 (88) (64–99)	16 (80) (56–94)	19 (95) (75–99)
TMA-toimenpiteiden lukumäärä Päivittäisen lukumäärän mediaani ennen ekulitsumabihoitoa, (min., maks.) Päivittäisen lukumäärän mediaani ekulitsumabihoidon aikana, (min., maks.) <i>p</i> -arvo	0,88 (0,04, 1,59) 0 (0, 0,31) <i>p</i> < 0,0001	0,88 (0,04, 1,59) 0 (0, 0,31) <i>p</i> < 0,0001	0,23 (0,05, 1,09) 0 <i>P</i> < 0,0001	0,23 (0,05, 1,09) 0 <i>p</i> < 0,0001
Kroonisen munuaistaudin paheneminen ≥ 1 vaikeusastetta, n (%) (95 %:n luottamusväli)	10 (59) (33–82)	12 (71) (44–90)	7 (35) (15–59)	12 (60) (36–81)
eGFR-arvon muutos ml/min/1,73 m ² : mediaani (vaihteluväli) viikolla 26	20 (-1, 98)	28 (3, 82)	5 (-1, 20)	11 (-42, 30)
eGFR-arvon paraneminen ≥ 15 ml/min/1,73 m ² , n (%) (95 %:n luottamusväli)	8 (47) (23–72)	10 (59) (33–82)	1 (5) (0–25)	8 (40) (19–64)
Hemoglobiiniarvon muutos > 20 g/l, n (%) (95 %:n luottamusväli)	11 (65) (38–86) ²	13 (76) (50–93)	9 (45) (23–68) ³	13 (65) (41–85)
Hematologinen normalistuminen, n (%) (95 %:n luottamusväli)	13 (76) (50–93)	15 (88) (64–99)	18 (90) (68–99)	18 (90) (68–99)
Täydellinen TMA-vaste, n (%) (95 %:n luottamusväli)	11 (65) (38–86)	13 (76) (50–93)	5 (25) (9–49)	11 (55) (32–77)

¹ Tietojen koontihetkellä (data cut-off) (20. huhtikuuta 2012)

² Tutkimus C08-002: kolme potilasta sai punasolutuotantoa stimuloivia lääkevalmisteita (ESA-valmisteita), joiden käyttö lopetettiin ekulitsumabihoidon aloittamisen jälkeen

³ Tutkimus C08-003: 8 potilasta sai punasolutuotantoa stimuloivia lääkevalmisteita (ESA-valmisteita), ja kolme heistä lopetti ESA-valmisteiden käytön ekulitsumabihoidon aikana

aHUS-tutkimukseen C10-004 osallistui 41 potilasta, joilla esiintyi tromboottisen mikroangiopatian (TMA) oireita. Tutkimukseen mukaanoton kriteerit täyttyivät niillä potilailla, joiden verihiutalearvo oli alle normaaliarvon alemman rajan (LLN), joilla oli todisteita hemolyyysista kuten seerumin LDH-tason nousu, ja joilla oli seerumin kreatiniinin taso yli normaalitasojen ylärajan ilman jatkuvan dialyysin tarvetta. Potilaiden mediaani-ikä oli 35 vuotta (vaihteluväli: 18–80 vuotta). Kaikilla aHUS-tutkimukseen C10-004 osallistuneilla oli ADAMTS-13-taso yli 5 %. Potilaista 51 %:lla oli tunnistettavissa oleva komplementtia säätelevän tekijän mutaatio tai autovasta-aine. Yhteensä 35 potilasta sai plasmanvaihdon/plasmainfuusion ennen ekulitsumabia. Taulukossa 7 on yhteenveto aHUS-tutkimukseen C10-004 osallistuneiden potilaiden tärkeimmistä lähtötilanteen kliinisistä ja sairauteen liittyvistä ominaisuuksista.

Taulukko 7: aHUS-tutkimukseen C10-004 osallistuneiden potilaiden lähtötilanteen ominaisuudet

Parametri	aHUS-tutkimus C10-004 N = 41
Aika aHUS-diagnoosista ensimmäiseen tutkimuksessa annettuun annokseen (kuukautta), mediaani (min., maks.)	0,79 (0,03, 311)
Aika nykyisestä kliinisestä TMA-esiintymisestä ensimmäiseen tutkimuksessa annettuun annokseen (kuukautta), mediaani (min., maks.)	0,52 (0,03, 19)
Lähtötilanteen verihiutalemäärä ($\times 10^9/l$), mediaani (min., maks.)	125 (16, 332)
Lähtötilanteen LDH (U/l), mediaani (minimi–maksimi)	375 (131, 3 318)
Lähtötilanteen eGFR (ml/min/1,73 m ²), mediaani (min., maks.)	10 (6, 53)

aHUS-tutkimukseen C10-004 osallistuneet potilaat saivat Solirisia vähintään 26 viikon ajan. Ensimmäisten 26 hoitoviikon jälkeen useimmat potilaat valikoituivat saamaan pitkäaikaista hoitoa.

Soliris-hoidon aloittamisen jälkeen todettiin terminaalisen komplementin aktiivisuuden vähentyneen ja trombosyyttimäärän lisääntyneen lähtötilanteeseen verrattuna. Soliris vähensi komplementin välittämää TMA-aktiviteettia, mikä näkyy trombosyyttien mediaanitason nousuna lähtötasosta viikkoon 26. aHUS-tutkimuksessa C10-004 keskimääräinen ($\pm$ keskihajonta) trombosyyttimäärä nousi $119 \pm 66 \times 10^9/l$:n lähtötilanteesta yhden viikon kuluessa $200 \pm 84 \times 10^9/l$:een. Tämä vaikutus pysyi ennallaan 26 viikon ajan (keskimääräinen trombosyyttimäärä [$\pm$ keskihajonta] viikolla 26: $252 \pm 70 \times 10^9/l$). Munuaistoiminta mitattuna eGFR:llä parani Soliris-hoidon aikana. Niistä 24 potilaasta, jotka tarvitsivat dialyysia lähtötilanteessa, 20 pystyi lopettamaan dialyysin Soliris-tutkimuksen aikana. Taulukossa 8 on yhteenveto aHUS-tutkimuksen C10-004 tehon tuloksista.

Taulukko 8: Prospektiivisen aHUS-tutkimuksen C10-004 tehon tulokset

Tehon parametri	aHUS-tutkimus C10-004 (N = 41) 26 viikon kohdalla
Trombosyyttien määrän muutos viikkoon 26 mennessä ($10^9/l$)	111 (–122, 362)
Hematologinen normaalistuminen, n (%)	36 (88)
Hematologisen normaalistumisen mediaani kesto aika, viikkoina (vaihteluväli) ¹	46 (10, 74)
Täydellinen TMA-vaste, n (%)	23 (56)
TMA-vasteen mediaani kesto aika, viikkoina (vaihteluväli) ¹	42 (6, 74)
TMA-tapahtumista vapaa tila, n (%)	37 (90)
95 %:n luottamusväli	77; 97
Päivittäisten TMA-toimenpiteiden lukumäärä, mediaani (vaihteluväli)	0,63 (0, 1,38)
Ennen ekulitsumabihoitoa	0 (0, 0,58)
Ekulitsumabihoidon aikana	

¹ Tietojen koontihetkellä (4. syyskuuta 2012), Soliris-hoidon keston mediaani 50 viikkoa (vaihteluväli: 13–86 viikkoa).

Pitkäaikaiseen Soliris-hoitoon (mediaani 52 viikkoa, vaihteluväli 15–126 viikkoa) liittyi kliinisesti merkittävien parannusten lisääntymistä aHUS-aikuispotilailla. Kun Soliris-hoitoa jatkettiin yli 26 viikon ajan, lisäksi kolme potilasta (yhteensä 63 % potilaista) saavutti täydellisen TMA-vasteen ja lisäksi neljä potilasta (yhteensä 98 % potilaista) saavutti hematologisen normalisoitumisen. Viimeisessä arvioinnissa eGFR parani lähtötilanteesta ≥ 15 ml/min/1,73 m² 25 potilaalla 41:stä (61 %).

Refraktorinen yleistynyt myasthenia gravis

Solirisin tehoa refraktorisen gMG:n hoidossa arvioitiin 139 potilaan tietojen perusteella, jotka olivat peräisin kahdesta prospektiivisesta kontrolloidusta tutkimuksesta (tutkimukset C08-001 ja ECU-MG-301) ja yhdestä avoimesta jatkotutkimuksesta (tutkimus ECU-MG-302).

Tutkimus ECU-MG-301 (REGAIN) oli 26 viikkoa kestävä kaksoissokkoutettu, satunnaistettu, lumelääkekontrolloitu vaiheen 3 monikeskustutkimus, jossa tutkittiin Solirista potilailla, joiden aiempi hoito oli epäonnistunut ja joilla oli edelleen oireita. Satakahdeksantoista (118) potilasta 125:stä (94 %) suoritti 26 viikon hoitajakson loppuun ja 117 (94 %) potilasta osallistui sen jälkeen tutkimukseen ECU-MG-302, joka oli avoin, pitkäaikaistehoa ja -turvallisuutta tutkiva monikeskus- ja jatkotutkimus, jossa kaikki potilaat saivat Soliris-hoitoa.

Tutkimuksessa ECU-MG-301 gMG-potilaat, jotka olivat saaneet positiivisen serologisen testituloksen AChR-vasta-aineille, jotka kuuluivat kliinisiin MGFA (Myasthenia Gravis Foundation of America) -luokitusluokkiin II–IV ja joiden MG-ADL:n kokonaispistemäärä oli ≥ 6 , satunnaistettiin joko Soliris-ryhmään (n = 62) tai lumelääkeryhmään (n = 63). Kaikilla tutkimukseen osallistuneilla potilailla oli refraktorinen gMG, ja he täyttivät seuraavat ennalta määritellyt kriteerit:

1) Vähintään vuoden kestänyt, epäonnistunut hoito kahdella tai useammalla immunosuppressiivisella lääkkeellä (joko yhdistelmähoitona tai monoterapiana), ts. potilailla oli immunosuppressiohoidoista huolimatta häiriöitä päivittäisissä toiminnoissaan.

TAI

2) Vähintään yksi epäonnistunut hoito immunosuppressiivisella lääkkeellä, ja oireiden hallinta oli vaatinut pitkäkestoista plasmanvaihtoa tai IVIg-hoitoa, ts. potilaat olivat tarvinneet säännöllistä plasmanvaihtoa tai IVIg-hoitoa lihasheikkouden hoitoon vähintään joka kolmas kuukausi viimeisten 12 kuukauden aikana.

Potilaat saivat meningokokkrokotuksen ennen Soliris-hoidon aloittamista tai ennalta ehkäisevää lääkitystä sopivilla antibiooteilla 2 viikon ajan rokotuksen jälkeen. Tutkimuksissa ECU-MG-301 ja ECU-MG-302 Soliris-annostus aikuisilla refraktorista gMG:tä sairastavilla potilailla oli 900 mg 7 ($\pm$ 2) päivän välein 4 viikon ajan, jonka jälkeen annostus oli 1 200 mg viikolla 5 ($\pm$ 2 päivää) ja sitten 1 200 mg 14 ($\pm$ 2) päivän välein tutkimuksen keston ajan. Soliris annettiin 35 minuuttia kestävästä laskimoinfuusiona.

Taulukossa 9 on esitetty tutkimukseen ECU-MG-301 osallistuneiden refraktorista gMG:tä sairastavien potilaiden lähtötilanteen ominaisuudet.

Taulukko 9: Potilaiden demografiset tiedot ja ominaisuudet tutkimuksessa ECU-MG-301

	Soliris (n = 62)	Lumelääke (n = 63)
Ikä MG-diagnoosin aikaan (vuotta), Keskiarvo (min, maks.)	38,0 (5,9, 70,8)	38,1 (7,7, 78,0)
Naisia, n (%)	41 (66,1)	41 (65,1)
MG:n kesto (vuotta), Keskiarvo (min, maks.)	9,9 (1,3, 29,7)	9,2 (1,0, 33,8)
Lähtötilanteen MG-ADL-pisteet		
Keskiarvo (keskihajonta)	10,5 (3,06)	9,9 (2,58)
Mediaani	10,0	9,0
Lähtötilanteen QMG-pisteet		
Keskiarvo (keskihajonta)	17,3 (5,10)	16,9 (5,56)
Mediaani	17,0	16,0
≥ 3 aikaisempaa immunosuppressiohoitoa* diagnoosin jälkeen, n (%)	31 (50,0)	34 (54,0)
Potilaat, joilla on ollut aikaisempia pahenemisvaiheita diagnoosin jälkeen, n (%)	46 (74,2)	52 (82,5)
Potilaat, joilla on ollut aikaisempi MG-kriisi diagnoosin jälkeen, n (%)	13 (21,0)	10 (15,9)
Aiempi ventilaattorihoito diagnoosin jälkeen, n (%)	15 (24,2)	14 (22,2)
Aiempi intubaatio diagnoosin jälkeen (MGFA-luokka V), n (%)	11 (17,7)	9 (14,3)

* Immunosuppressiiviset lääkkeet, kuten kortikosteroidit, atsatiopriini, mykofenolaatti, metotreksaatti, siklosporiini, takrolimuusi tai syklofosfamidi.

Tutkimuksessa ECU-MG-301 ensisijainen päätetapahtuma oli muutos lähtötilanteesta päivittäisten toimintojen profiilin (MG-ADL; potilaan raportoima, gMG:n suhteen validoitu tulostittari) kokonaispisteissä viikolla 26. MG-ADL:n ensisijainen analyysi oli heikoimpaan arvoon perustuva kovarianssianalyysi (Worst-Rank ANCOVA), jossa Solirisin keskiarvo oli 56,6 ja lumelääkkeen 68,3. Arvot perustuivat 125 tutkittavaan ($p = 0,0698$).

Tärkein toissijainen päätetapahtuma oli muutos lähtötilanteesta QMG:n eli kvantitatiivisen MG-pisteytysjärjestelmän (lääkärin raportoima gMG:n suhteen validoitu tulostittari) kokonaispisteissä viikolla 26. QMG:n ensisijainen analyysi oli heikoimpaan arvoon perustuva kovarianssianalyysi (Worst-Rank ANCOVA), jossa Solirisin keskiarvo oli 54,7 ja lumelääkkeen 70,7. Arvot perustuivat 125 tutkittavaan ($p = 0,0129$).

Ensi- ja toissijaisten päätetapahtumien ennalta määrättyjen toistomittausanalyysien tehotulokset on esitetty taulukossa 10.

Taulukko 10: ECU-MG-301-tutkimuksen tehotulosten muutos lähtötilanteesta viikolle 26

Tehon päätetapahtumat: kokonaispistemäärän muutos lähtötilanteesta viikolla 26	Soliris (n = 62) (SEM)	Lumelääke (n = 63) (SEM)	Soliris-muutos verrattuna lumelääkkeeseen – pienimmän neliösumman keskiarvojen ero (95 %:n CI)	p-arvo (käytössä toistomittaus-analyysi)
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 = keskiarvon keskivirhe CI = luottamusväli, MGC = myasthenia gravis -yhteispisteet, MG-QoL-15 = myasthenia gravis -elämänlaatupisteet (15 kohtaa)

Tutkimuksessa ECU-MG-301 MG-ADL-kokonaispisteiden osalta kliinisen vasteen määritelmänä oli vähintään 3 pisteen koheneminen. Niiden potilaiden osuus, jotka olivat saavuttaneet kliinisen vasteen viikolla 26 ilman varalääkettä, oli Soliris-ryhmässä 59,7 % ja lumelääkeryhmässä 39,7 % (p = 0,0229).

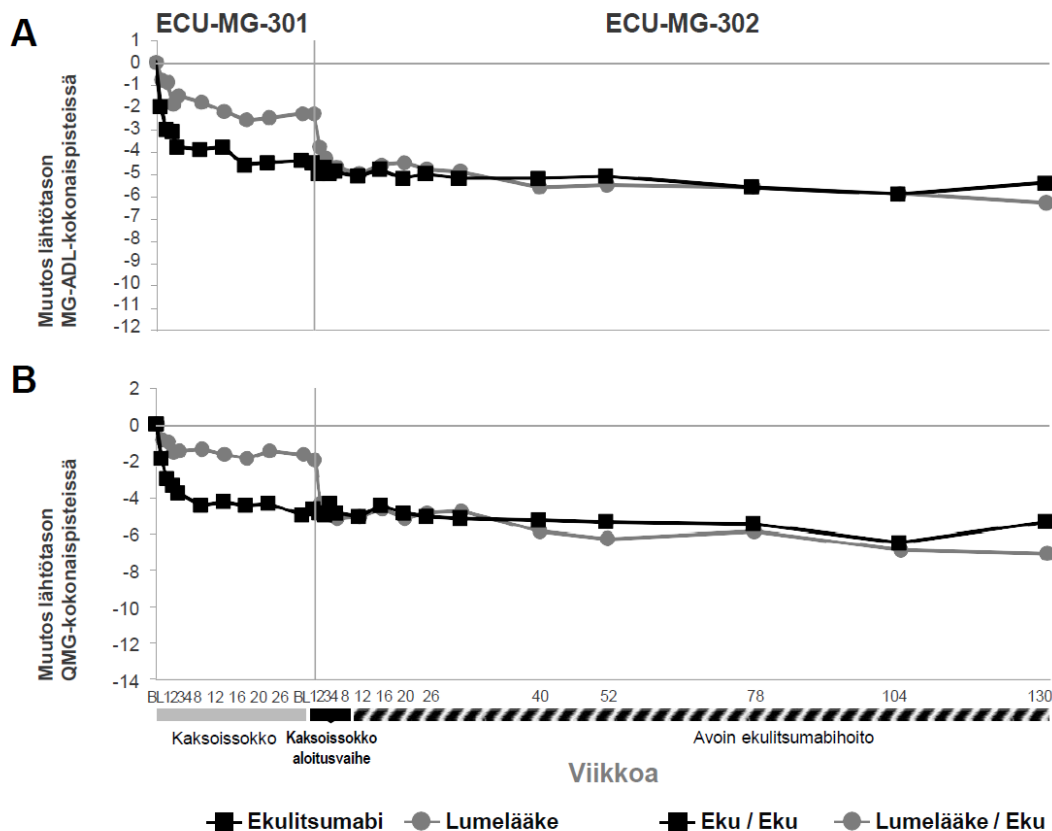
Tutkimuksessa ECU-MG-301 QMG-kokonaispisteiden osalta kliinisen vasteen määritelmänä oli vähintään 5 pisteen koheneminen. Niiden potilaiden osuus, jotka olivat saavuttaneet kliinisen vasteen viikolla 26 ilman varalääkettä, oli Soliris-ryhmässä 45,2 % ja lumelääkeryhmässä 19 % (p = 0,0018).

Taulukossa 11 on yhteenveto potilaista, jotka ilmoittivat kliinisestä huononemisesta, ja potilaista, jotka tarvitsivat varalääkettä 26 viikon aikana.

Taulukko 11: Kliininen huononeminen ja varalääkkeen käyttö tutkimuksessa ECU-MG-301

Muuttuja	Tilastotieto	Lumelääke (N = 63)	Soliris (N = 62)
Kliinistä huononemista raportoineiden potilaiden kokonaismäärä	n (%)	15 (23,8)	6 (9,7)
Varalääkettä tarvinneiden potilaiden kokonaismäärä	n (%)	12 (19,0)	6 (9,7)

Tutkimukseen ECU-MG-301 osallistuneista 125 potilaasta 117 osallistui pitkäkestoiseen jatkotutkimukseen (tutkimus ECU-MG-302), jossa kaikki saivat Solirista. Potilailla, joita oli aiemmin hoidettu Soliris-valmisteella tutkimuksessa ECU-MG-301, havaittiin edelleen Solirisin jatkuva vaikutus kaikilla mittareilla (MG-ADL, QMG, MGC ja MG-QoL15) 130 viikon jatkoajanjaksolla, jolloin ekulitsumabihoitoa jatkettiin tutkimuksessa ECU-MG-302. Potilailla, jotka saivat lumelääkettä tutkimuksessa ECU-MG-301 (tutkimuksen ECU-MG-302 lumelääke/ekulitsumabi-ryhmä), parannusta havaittiin ekulitsumabihoidon aloittamisen jälkeen, ja se säilyi yli 130 viikon ajan tutkimuksessa ECU-MG-302. Kaaviossa 1 esitetään lähtötilanteen jälkeen tapahtuneet muutokset sekä MG-ADL-pisteissä (A) että QMG-pisteissä (B) 26 viikon hoidon jälkeen tutkimuksessa ECU-MG-301 ja 130 viikon hoidon jälkeen (n = 80 potilasta) tutkimuksessa ECU-MG-302.



Kaavio 1: Keskimuutokset lähtötasosta MG-ADL-pisteissä (1A) ja QMG-pisteissä (1B) tutkimuksissa ECU-MG-301 ja ECU-MG-302

Tutkimuksessa ECU-MG-302 lääkäreillä oli mahdollisuus säätää taustalla olevia immunosuppressiohoitoja. Tässä asetelmassa vähintään yhden immunosuppressiohoidon vuorokausiannosta pienennettiin 65,0 %:lla potilaista ja olemassa oleva immunosuppressiohoito lopetettiin 43,6 %:lla potilaista. Yleisin syy immunosuppressiohoidon muutokseen oli myasthenia gravis -oireiden lievittyminen.

Kliinisissä tutkimuksissa Soliris-hoitoa annettiin kahdellekymmenellekahdelle (22) (17,6 %) iäkkäälle (> 65 vuotta) refraktorista gMG:tä sairastavalle potilaalle. Ikään liittyviä merkittäviä eroja turvallisuudessa ja tehossa ei havaittu.

Neuromyelitis optica -kirjon häiriö

Solirisin tehoa ja turvallisuutta NMOSD-potilaiden hoidossa arvioitiin sellaisten 143 potilaan tietojen perusteella, jotka olivat peräisin yhdestä kontrolloidusta tutkimuksesta (tutkimus ECU-NMO-301), ja sellaisten 119 potilaan tietojen perusteella, jotka jatkoivat hoitoa yhdessä avoimessa jatkotutkimuksessa (tutkimus ECU-NMO-302).

Tutkimus ECU-NMO-301 oli kaksoissokkoutettu, satunnaistettu, lumelääkekontrolloitu vaiheen 3 monikeskustutkimus, jossa Solirista tutkittiin NMOSD-potilaiden hoidossa.

Tutkimuksessa ECU-NMO-301 NMOSD-potilailla tuli olla positiivinen serologinen testitulos AQP4-vasta-aineille, vähintään kaksi relapsia viimeisten 12 kuukauden aikana tai viimeisten 24 kuukauden aikana kolme relapsia, joista vähintään yksi seulontaa edeltävien 12 kuukauden aikana, sekä pistemäärä ≤ 7 laajennetulla toimintakyvyn rajoittuneisuusasteikolla (EDSS). Potilaat satunnaistettiin suhteessa 2:1 joko Soliris-ryhmään (n = 96) tai lumelääkeryhmään (n = 47).

Taustalla olevat vakaa-annoksiset immunosuppressiohoidot sallittiin tutkimuksen aikana rituksimabia ja mitoksantronia lukuun ottamatta.

Potilaat saivat joko meningokokkirokotuksen vähintään kaksi viikkoa ennen Soliris-hoidon aloittamista tai estohoitoa sopivilla antibiooteilla siihen saakka, kunnes rokotuksesta oli kulunut kaksi viikkoa. NMOSD:n hoitoa koskevassa ekulitsumabin kliinisessä kehitysohjelmassa aikuisille NMOSD-potilaille annettu Soliris-annos oli 900 mg 7 ± 2 vuorokauden välein neljän viikon ajan, minkä jälkeen annos oli 1 200 mg viikolla 5 ± 2 vrk ja tämän jälkeen 1 200 mg 14 ± 2 vuorokauden välein tutkimuksen kestoajan. Soliris annettiin 35 minuuttia kestäväenä infuusiona laskimoon.

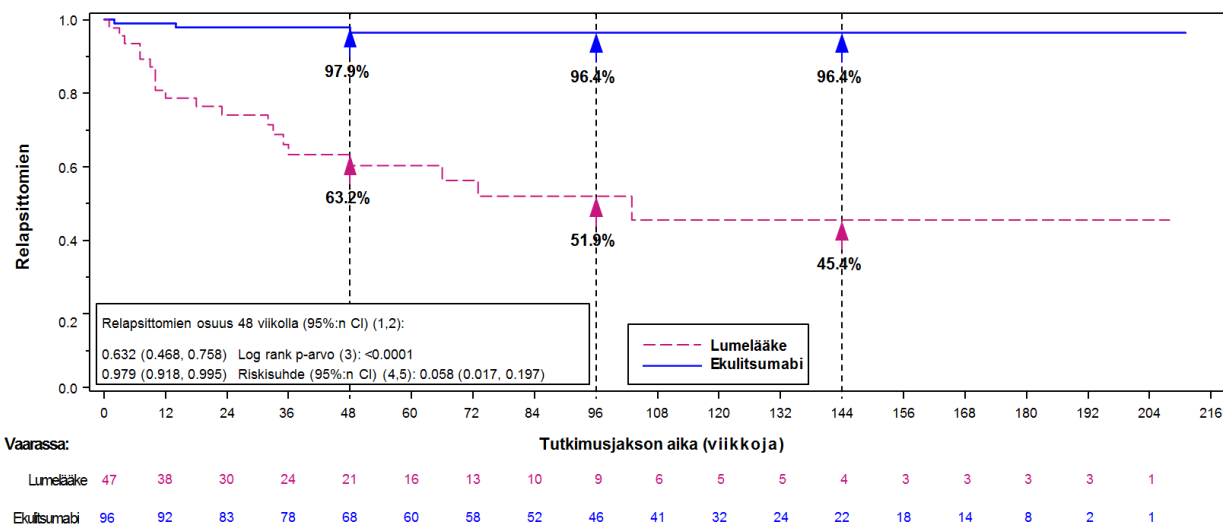
Suurin osa (90,9 %) potilaista oli naisia. Noin puolet potilaista oli valkoihoisia (49,0 %). Mediaani-ikä ensimmäisen tutkimuslääkeannoksen antohetkellä oli 45 vuotta.

Taulukko 12: Potilaiden sairaushistoria ja lähtötilanteen ominaisuudet tutkimuksessa ECU-NMO-301

Muuttuja	Tunnus-luku	Lumelääke (N = 47)	Ekulitsumabi (N = 96)	Yhteensä (N = 143)
NMOSD-historia				
Ikä NMOSD:n ensimmäisen kliinisen ilmenemisen ajankohtana (vuosina)	Keskiarvo (SD)	38,5 (14,98)	35,8 (14,03)	36,6 (14,35)
	Mediaani	38,0	35,5	36,0
	Min., maks.	12, 73	5, 66	5, 73
Aika NMOSD:n ensimmäisestä kliinisestä ilmenemisestä ensimmäiseen tutkimuslääke-annokseen (vuosina)	Keskiarvo (SD)	6,601 (6,5863)	8,156 (8,5792)	7,645 (7,9894)
	Mediaani	3,760	5,030	4,800
	Min., maks.	0,51; 29,10	0,41; 44,85	0,41; 44,85
Vuotuisten relapsien määrä seulontaa edeltävien 24 kuukauden aikana	Keskiarvo (SD)	2,07 (1,037)	1,94 (0,896)	1,99 (0,943)
	Mediaani	1,92	1,85	1,92
	Min., maks.	1,0; 6,4	1,0; 5,7	1,0; 6,4
Lähtötilanteen ominaisuudet				
EDSS-pisteet lähtötilanteessa	Keskiarvo (SD)	4,26 (1,510)	4,15 (1,646)	4,18 (1,598)
	Mediaani	4,00	4,00	4,00
	Min., maks.	1,0; 6,5	1,0; 7,0	1,0; 7,0
Ei IST-hoitoja lähtötilanteessa	n (%)	13 (27,7)	21 (21,9)	34 (23,8)

Lyhenteet: ARR = vahvistettu relapsien määrä; EDSS = laajennettu toimintakyvyn rajoittuneisuusasteikko; IST = immunosuppressiohoito; maks. = maksimi; min. = minimi; NMOSD = neuromyelitis optica -kirjon häiriö; SD = keskihajonta.

Tutkimuksessa ECU-NMO-301 ensisijainen päätetapahtuma oli aika ensimmäiseen tutkimuksen aikana ilmenneeseen relapsiin; ajat vahvasti hoidon suhteen sokkoutettu riippumaton arviointitoimikunta. Lumelääkkeeseen verrattuna ekulitsumabilla todettiin merkitsevä vaikutus ensimmäiseen tutkimuksen aikana ilmenneeseen relapsiin kuluvaan aikaan (suhteellinen riskin vähenemä 94 %; riskisuhde 0,058; $p < 0,0001$) (kaavio 2). Soliris-hoitoa saavilla potilailla todettu parannus ajassa ensimmäiseen tutkimuksen aikana ilmenneeseen relapsiin oli samankaltainen niillä, jotka saivat samanaikaista immunosuppressiohoitoa, ja niillä, jotka eivät saaneet sitä.



Kaavio 2: Kaplan-Meier -elinaika-arvio ensimmäiseen tutkimuksen aikana vahvistettuun relapsiin kuluneelle ajalle tutkimuksessa ECU-NMO-301 – koko analysoitava populaatio

Huomautus: potilailla, joilla ei vahvistettu tutkimuksen aikana relapsia, aika relapsiin sensuroitiin tutkimusvaiheen lopussa.

Ositetut analyysit perustuvat neljään satunnaistamisjoukkoon:

(i) pieni EDSS-pistearvo satunnaistamisvaiheessa ($\leq 2,0$), (ii) suuri EDSS-pistearvo ($\geq 2,5 - \leq 7$) eikä aiempia hoitoja satunnaistamisvaiheessa, (iii) suuri EDSS-pistearvo ($\geq 2,5 - \leq 7$) ja satunnaistamisvaiheessa jatkettiin samaa IST-hoitoa tai samoja IST-hoitoja, jota/joita potilas oli käyttänyt edellisen relapsin jälkeen, (iv) suuri EDSS-pistearvo ($\geq 2,5 - \leq 7$) ja IST-hoitoon tai -hoitoihin oli satunnaistamisvaiheessa tehty muutoksia edellisen relapsin jälkeen.

1 Perustuu Kaplan-Meierin tulorajamenetelmään.

2 Perustuu komplementaariseen log-log-transformaatioon.

3 Perustuu ositettuun log rank -testiin.

4 Perustuu ositettuun Coxin suhteellisen vaaran malliin.

5 Waldin luottamusväli.

Lyhenteet: CI = luottamusväli; EDSS = laajennettu toimintakyvyn rajoittuneisuusasteikko; IST = immunosuppressiohoito

Tutkimuksen aikana ekulitsumabilla vahvistettujen vuotuisten relapsien määrän (ARR) suhde (95 % CI) lumelääkkeeseen nähden oli 0,045 (0,013; 0,151), joka vastaa 95,5 %:n suhteellista laskua tutkimuksen aikana vahvistettujen vuotuisten relapsien määrässä ekulitsumabihoitoa saaneilla potilailla verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin ($p < 0,0001$) (taulukko 13).

Taulukko 13: Tutkimuksen aikana vahvistettujen vuotuisten relapsien määrä tutkimuksessa ECU-NMO-301 – koko analysoitava populaatio

Muuttuja	Tunnusluku	Lumelääke (N = 47)	Ekulitsumabi (N = 96)
Relapsien kokonaismäärä	Summa	21	3
Potilasvuosien kokonaismäärä tutkimusvaiheen aikana	n	52,41	171,32
Mukautettu, vahvistettu ARR ^a	Määrä	0,350	0,016
	95 % CI:n	0,199; 0,616	0,005; 0,050
Hoidon vaikutus ^a	Määrien suhde (ekulitsumabi/lumelääke)	...	0,045
	95 %:n CI	...	0,013; 0,151
	p-arvo	...	< 0,0001

^a Perustuu Poissonin regressioon, jota on mukautettu satunnaistamisjoukkojen ja seulontaa edeltävien 24 kuukauden ARR-arvon mukaan.

Lyhenteet: ARR = vuotuisten relapsien määrä; CI = luottamusväli.

Lumelääkkeeseen verrattuna ekulitsumabihoito vähensi vuotuista sairaalahoitojen määrää (0,04 ekulitsumabia saaneilla vs. 0,31 lumelääkettä saaneilla potilailla), vuotuista kortikosteroidien laskimonsisäisten antojen määrää akuuttien relapsien hoitoon (0,07 ekulitsumabia saaneilla vs. 0,42 lumelääkettä saaneilla potilailla) ja vuotuista plasmanvaihtojen määrää (0,02 ekulitsumabia saaneilla vs. 0,19 lumelääkettä saaneilla potilailla).

Muissa toissijaisissa päätetapahtumissa lähtötilanteen ja tutkimuksen päättymisen välisenä aikana tapahtuneiden muutosten jakauma suosi ekulitsumabihoitoa lumelääkkeeseen nähden kaikilla neurologista haittaa (EDSS-pisteet [p = 0,0597] ja mRS [nimellinen p = 0,0154]), toiminnallista haittaa (HAI [nimellinen p = 0,0002]) ja elämänlaatua (EQ-5D VAS [nimellinen p = 0,0309] ja EQ-5D-indeksi [nimellinen p = 0,0077]) arvioivilla mittareilla.

Tutkimuksen ECU-NMO-302 loppuanalyysi osoitti, että tutkimuksen aikana todettujen vuotuisten relapsien määrä (hoitavan lääkärin määrittämänä) pieneni tilastollisesti merkitsevästi ja kliinisesti merkittävästi ekulitsumabihoitoa saaneilla potilailla aiemmin (tutkimuksessa ECU-NMO-301 seulontaa edeltävien 24 kuukauden aikana) todetuista vuotuisten relapsien määristä muutoksen mediaanin (min., maks.) perusteella (−1,825 [−6,38; 1,02], p < 0,0001).

Tutkimuksessa ECU-NMO-302 lääkäreillä oli mahdollisuus säätää taustalla olevia immunosuppressiohoitoja. Tässä asetelmassa yleisin muutos immunosuppressiohoitoon oli hoitoannoksen pienentäminen, joka tehtiin 21,0 %:lla potilaista. Lisäksi 15,1 %:lla potilaista olemassa oleva immunosuppressiohoito lopetettiin.

Solirista (ekulitsumabi) ei ole tutkittu NMOSD-potilaiden akuuttien relapsien hoidossa.

Pediatriset potilaat

Paroksysmaalinen nokturnaalinen hemoglobiuria

Yhteensä 7 pediatria PNH-potilasta, joiden painon mediaani oli 57,2 kg (vaihteluväli 48,6–69,8 kg) ja ikä 11–17 vuotta (iän mediaani 15,6 vuotta), sai Solirista tutkimuksessa M07-005.

Ekulitsumabihoito suositellulla annostuksella yhdistettiin pediatria potilailla intravaskulaarisen hemolyyysin vähenemiseen seerumin LDH-tasoa mitattaessa. Se johti myös verensiirtojen tarpeen huomattavaan vähenemiseen tai häviämiseen sekä yleisen toimintakyvyn paranemisen trendiin. Ekulitsumabihoitoon tehon pediatria PNH-potilailla vaikuttaa vastaavan keskeisiin PNH-tutkimuksiin (C04-001 ja C04-002) otetuilla aikuisilla PNH-potilailla todettua tehoa (taulukot 3 ja 14).

Taulukko 14: Tehoa koskevat tulokset pediatriassa PNH-tutkimuksessa M07-005

	Keskiarvo (keskihajonta)	P-arvo	
		Wilcoxonin signed rank -testi	Pariutettu t-testi
LDH-arvon muutos lähtövaiheesta 12 viikon kohdalla (U/l)	-771 (914)	0,0156	0,0336
LDH AUC (U/l x vuorokausi)	-60 634 (72 916)	0,0156	0,0350
Plasman vapaan hemoglobiinin muutos lähtövaiheesta 12 viikon kohdalla (mg/dl)	-10,3 (21,13)	0,2188	0,1232
Tyypin III RBC:n kloonin koon muutos lähtövaiheesta (prosenttia poikkeavista soluista)	1,80 (358,1)		
Muutos lähtötasolta PedsQL™4.0 Generic Core -asteikolla 12 viikon kohdalla (potilaat)	10,5 (6,66)	0,1250	0,0256
Muutos lähtötasolta PedsQL™4.0 Generic Core -asteikolla 12 viikon kohdalla (vanhemmat)	11,3 (8,5)	0,2500	0,0737
Muutos lähtötasolta PedsQL™ Multidimensional Fatigue -asteikolla 12 viikon kohdalla (potilaat)	0,8 (21,39)	0,6250	0,4687
Muutos lähtötasolta PedsQL™ Multidimensional Fatigue -asteikolla 12 viikon kohdalla (vanhemmat)	5,5 (0,71)	0,5000	0,0289

Atyyppinen hemolyttis-ureeminen oireyhtymä

Yhteensä 15 pediatria potilasta (ikä 2 kuukaudesta 12 vuoteen) sai Soliris-hoitoa aHUS-tutkimuksessa C09-001r. Potilaista 47 %:lla oli todettu komplementtia säätelevän tekijän mutaatio tai autovasta-aineita. Ajan mediaani aHUS-diagnoosista ensimmäiseen Soliris-annokseen oli 14 kuukautta (vaihteluväli: < 1–110 kuukautta). Ajan mediaani senhetkisistä tromboottisen mikroangiopatian oireista ensimmäiseen Soliris-annokseen oli 1 kuukausi (vaihteluväli: < 1–16 kuukautta). Soliris-hoidon kestoajan mediaani oli iältään < 2-vuotiailla lapsilla (n = 5) 16 viikkoa (vaihteluväli 4–70 viikkoa) ja ikäryhmään 2-vuotiaista < 12-vuotiaisiin kuuluvilla lapsilla (n = 10) 31 viikkoa (vaihteluväli 19–63 viikkoa).

Nämä pediatrien potilaiden tehon tulokset olivat yleisesti ottaen yhdenmukaiset pivotaalitutkimuksiin C08-002 ja C08-003 osallistuneilla aHUS-potilailla todettujen tulosten kanssa (taulukko 6). Yksikään pediatrien potilas ei tarvinnut uutta dialyysihoitokertaa Soliris-hoidon aikana.

Taulukko 15: aHUS-tutkimukseen C09-001r osallistuneiden pediatrien potilaiden tehon tulokset

Tehon parametri	< 2-vuotiaat (n = 5)	2 – < 12-vuotiaat (n = 10)	< 12- vuotiaat (n = 15)
Potilaat, joiden trombosyyttimäärä normaalistui, n (%)	4 (80)	10 (100)	14 (93)
Täydellinen TMA-vaste, n (%)	2 (40)	5 (50)	7 (50)
Päivittäisten TMA-toimenpiteiden lukumäärä, mediaani (vaihteluväli) Ennen ekulitsumabihoitoa Ekulitsumabihoidon aikana	1 (0, 2) < 1 (0, < 1)	< 1 (0,07, 1,46) 0 (0, < 1)	< 1 (0, 2) 0 (0, < 1)
Potilaat, joiden glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus (eGFR) parani ≥ 15 ml/min/1,73 m ² , n (%)	2 (40)	6 (60)	8 (53)

Kun pediatrien potilaiden tromboottisen mikroangiopatian (TMA) senhetkiset vaikea-asteiset kliiniset oireet olivat kestäneet lyhyemmän aikaa ennen ekulitsumabihoitoa, ekulitsumabihoidon avulla saatiin tromboottinen mikroangiopatia hallintaan ja munuaisten toiminta parani (taulukko 15). Kun pediatrien potilaiden tromboottisen mikroangiopatian (TMA) senhetkiset vaikea-asteiset kliiniset oireet olivat kestäneet pidemmän aikaa ennen ekulitsumabihoitoa, ekulitsumabihoidon avulla saatiin tromboottinen mikroangiopatia hallintaan. Munuaisten toiminta ei kuitenkaan muuttunut korjautumattoman munuaisvaurion vuoksi (taulukko 16).

Taulukko 16: Tutkimukseen C09-001r osallistuneiden pediatrien potilaiden tehon tulokset tromboottisen mikroangiopatian (TMA) senhetkisten vaikea-asteisten kliinisten oireiden kestoajan mukaan

	TMA:n vaikea-asteisten kliinisten oireiden kesto aika	
	< 2 kuukautta N = 10 (%)	> 2 kuukautta N = 5 (%)
Trombosyyttimäärän normalistuminen	9 (90)	5 (100)
TMA-tapahtumista vapaa tila	8 (80)	3 (60)
Täydellinen TMA-vaste	7 (70)	0
Glomerulusten laskennallisen suodatusnopeuden (eGFR) paraneminen ≥ 15 ml/min/1,73 m ²	7 (70)	0*

*Yhden potilaan eGFR parani munuaisen siirron jälkeen

Yhteensä 22 pediatria ja nuorta potilasta (iältään 5 kuukautta – 17 vuotta) sai Solirisia aHUS-tutkimuksessa C10-003.

C10-003-tutkimukseen oton kriteerit täyttyivät niillä potilailla, joiden verihiutalearvo oli alle normaaliarvon alemman rajan (LLN), joilla oli todisteita hemolyyysista, kuten seerumin LDH:n nousu yli normaaliarvon ylärajan, ja joilla oli seerumin kreatiniinitaso ≥ 97 persentiilia ikään nähden ilman jatkuvan dialyysin tarvetta. Potilaiden mediaani-ikä oli 6,5 vuotta (vaihteluväli: 5 kuukautta – 17 vuotta). aHUS-tutkimukseen C10-003 osallistuneilla potilailla oli ADAMTS-13-taso yli 5 %. Potilaista 50 %:lla oli tunnistettavissa oleva komplementtia säätelevän tekijän mutaatio tai autovasta-aine. Yhteensä 10 potilasta sai plasmanvaihdon/plasmainfuusion ennen ekulitsumabihoitoa. Taulukossa 17 on yhteenveto aHUS-tutkimukseen C10-003 osallistuneiden potilaiden tärkeimmistä lähtötilanteen kliinisistä ja sairauteen liittyvistä ominaisuuksista.

Taulukko 17: aHUS-tutkimukseen C10-003 osallistuneiden pediatristen ja nuorten potilaiden lähtötilanteen ominaisuudet

Parametri	1 kuukausi – < 12 vuotta (N = 18)	Kaikki potilaat (N = 22)
Aika aHUS-diagnoosista ensimmäiseen tutkimuksessa annettuun annokseen (kuukautta), mediaani (min., maks.)	0,51 (0,03, 58)	0,56 (0,03, 191)
Aika nykyisestä kliinisestä TMA-esiintymisestä ensimmäiseen tutkimuksessa annettuun annokseen (kuukautta), mediaani (min., maks.)	0,23 (0,03, 4)	0,20 (0,03, 4)
Lähtötilanteen verihiutalemäärä ($\times 10^9/l$), mediaani (min., maks.)	110 (19, 146)	91 (19, 146)
Lähtötilanteen LDH (U/l), mediaani (min., maks.)	1 510 (282, 7 164)	1 244 (282, 7 164)
Lähtötilanteen eGFR (ml/min/1,73 m ²), mediaani (min., maks.)	22 (10, 105)	22 (10, 105)

aHUS-tutkimukseen C10-003 osallistuneet potilaat saivat Solirisia vähintään 26 viikon ajan. Ensimmäisten 26 hoitoviikon jälkeen useimmat potilaat valitsivat pitkäaikaisen hoidon saannin. Soliris-hoidon aloittamisen jälkeen todettiin terminaalisen komplementin aktiivisuuden vähentyneen kaikilla potilailla. Soliris vähensi komplementin välittämää TMA-aktiiviteettia, mikä näkyy trombosyyttien mediaanitason nousuna lähtötasosta viikkoon 26. Keskimääräinen ($\pm$ keskihajonta) trombosyyttimäärä nousi $88 \pm 42 \times 10^9/l$:n lähtötilanteesta yhden viikon kuluessa $281 \pm 123 \times 10^9/l$:een. Tämä vaikutus pysyi ennallaan 26 viikon ajan (keskimääräinen trombosyyttimäärä [$\pm$ keskihajonta] viikolla 26: $293 \pm 106 \times 10^9/l$). Munuaistoiminta mitattuna eGFR:llä parani Soliris-hoidon aikana. Niistä 11 potilaasta, jotka tarvitsivat dialyysia lähtötilanteessa, 9 ei tarvinnut dialyysia enää ekulitsumabihoitoa koskevan tutkimuspäivän 15 jälkeen. Vasteet olivat samankaltaisia kaikissa ikäryhmissä 5 kuukaudesta 17 vuoteen. aHUS-tutkimuksessa C10-003 Solirisilla saadut vasteet olivat potilailla samanlaiset huolimatta siitä, oliko heillä vai ei ollut tunnistettavissa olevia komplementtia säätelevän tekijän proteiinien geenimutaatioita tai tekijän H autovasta-aineita.

Taulukossa 18 on yhteenveto aHUS-tutkimuksen C10-003 tehon tuloksista.

Taulukko 18: Prospektiivisen aHUS-tutkimuksen C10-003 tehon tulokset

Tehon parametri	1 kuukausi – < 12 vuotta (N = 18) 26 viikon kohdalla	Kaikki potilaat (N = 22) 26 viikon kohdalla
Täydellinen hematologinen normaalistuminen, n (%)	14 (78)	18 (82)
Täydellisen hematologisen normaalistumisen kestoajan mediaani viikkoina (vaihteluväli) ¹	35 (13, 78)	35 (13, 78)
Täydellinen TMA-vaste, n (%)	11 (61)	14 (64)
Täydellisen TMA-vasteen kestoajan mediaani viikkoina (vaihteluväli) ¹	40 (13, 78)	37 (13, 78)
TMA-tapahtumista vapaa tila, n (%)	17 (94)	21 (96)
95 %:n luottamusväli	Ei sovellu	77; 99
Päivittäisten TMA-toimenpiteiden lukumäärä, mediaani (vaihteluväli)	Ei sovelluEi sovellu	0,4 (0, 1,7)
Ennen ekulitsumabihoitoa, mediaani		0 (0, 1,01)
Ekulitsumabihoidon aikana, mediaani		
eGFR-parannus ≥ 15 ml/min/1,73 m ² , n (%)	16 (89)	19 (86)
eGFR:n muutos (≥ 15 ml/min/1,73 m ²) viikolla 26, mediaani (vaihteluväli)	64 (0,146)	58 (0, 146)
CKD-parannus ≥ 1 asteella, n (%)	14/16 (88)	17/20 (85)
Plasmanvaihto-/plasmainfuusiotapahtumista vapaa tila, n (%)	16 (89)	20 (91)
Uusista dialyysitapahtumista vapaa tila, n (%)	18 (100)	22 (100)
95 %:n luottamusväli	Ei sovellu	85;100

¹ tietojen koontihetkellä (12. lokakuuta 2012) Soliris-hoidon keston mediaani 44 viikkoa (vaihteluväli: 1 annos–88 viikkoa).

Pitkäaikaiseen Soliris-hoitoon (mediaani 55 viikkoa, vaihteluväli 1 päivä – 107 viikkoa) liittyi kliinisesti merkittävien parannusten lisääntymistä pediatriasilla ja nuorilla aHUS-potilailla. Kun Soliris-hoitoa jatkettiin yli 26 viikon ajan, lisäksi yksi potilas (yhteensä 68 % potilaista) saavutti täydellisen TMA-vasteen ja lisäksi kaksi potilasta (yhteensä 91 % potilaista) saavutti hematologisen normalisoitumisen. Viimeisessä arvioinnissa eGFR parani lähtötilanteesta ≥ 15 ml/min/1,73 m² 19 potilaalla 22:sta (86 %). Yksikään potilaista ei tarvinnut uutta dialyysihoidoa Soliris-hoidon aikana.

Refraktorinen yleistynyt myasthenia gravis

Yhteensä 11 pediatria potilasta, joilla oli refraktorinen gMG, sai Soliris-valmistetta tutkimuksessa ECU-MG-303. Hoitoa saaneiden potilaiden kehonpainon mediaani lähtötilanteessa oli 59,7 kg (vaihteluväli 37,2–91,2 kg) ja mediaani-ikä seulonnassa 15 vuotta (vaihteluväli 12–17 vuotta). Kaikilla tutkimukseen mukaan otetuilla potilailla oli refraktorinen gMG ja vähintään yksi seuraavista:

1. Vähintään yksi vähintään yhden vuoden kestänyt epäonnistunut immunosuppressiohoito, joka määriteltiin seuraavasti: (i) pitkään jatkunut heikkous, joka hankaloitti päivittäisiä toimintoja, tai (ii) myasthenia graviksen paheneminen ja/tai hoidon aikainen kriisi taikka (iii) sietokyvyttömyys immunosuppressiohoidoille haittavaikutuksen tai oheissairauden (-sairauksien) vuoksi.
2. Ylläpitohoito plasmanvaihoilla tai IVIg-hoidolla tarpeen oireiden hallitsemiseksi (ts. potilaat, jotka olivat tarvinneet plasmanvaihtoa tai IVIg-hoitoa lihasheikkouden hoitoon säännöllisesti vähintään 3 kuukauden välein seulontaa edeltävien vähintään 12 kuukauden ajan).

Tutkimukseen ECU-MG-303 mukaan otettujen, refraktorista gMG:tä sairastavien pediatrien potilaiden ominaisuudet lähtötilanteessa on kuvattu taulukossa 19.

Taulukko 19: Potilaiden demografiset tiedot ja ominaisuudet tutkimuksessa ECU-MG-303

	Ekulitsumabi (n = 11)	
Naisia	n (%)	9 (81,8 %)
MG:n kesto (MG:n diagnoosista ensimmäisen tutkimuslääkkeen antopäivämäärään [vuotta])	Keskiarvo (SD) Mediaani (minimi, maksimi)	3,99 (2,909) 2,90 (0,1, 8,8)
Lähtötilanteen MG-ADL-kokonaispisteet	Keskiarvo (SD) Mediaani (minimi, maksimi)	5,0 (5,25) 4,0 (0, 19)
Lähtötilanteen QMG-kokonaispisteet	Keskiarvo (SD) Mediaani (minimi, maksimi)	16,7 (5,64) 15,0 (10, 28)
MGFA-luokka seulonnassa	n (%)	
IIa		2 (18,2)
IIb		3 (27,3)
IIIa		3 (27,3)
IIIb		0
IVa		3 (27,3)
IVb		0
Potilaat, joilla on ollut aikaisempia MG:n pahenemisvaiheita, ml. MG-kriisi diagnoosin jälkeen	n (%)	
Ei		4 (36,4)
Kyllä		7 (63,6)
Paheneminen		6 (54,5)
MG-kriisi		3 (27,3)
Pitkäaikainen IVIg-hoito tutkimukseen otettaessa	n (%)	
Kyllä		6 (54,5)
Ei		5 (45,5)
Immunosuppressiohoitojen lukumäärä lähtötilanteessa	n (%)	
0		2 (18,2)
1		4 (36,4)
2		5 (45,5)
Potilaat, jotka saivat immunosuppressiohoitoja ^a lähtötilanteessa, n (%)	n (%)	
Kortikosteroidit		8 (72,7)
Atsatiopriini		1 (9,1)
Mykofenolaattimofetiili		2 (18,2)
Takrolimuusi		3 (27,3)

^aImmunosuppressiohoitoja olivat kortikosteroidit, atsatiopriini, syklofosfamidi, siklosporiini, metotreksaatti, mykofenolaattimofetiili ja takrolimuusi. Kukaan potilaista ei saanut siklosporiinia, syklofosfamidia tai metotreksaattia lähtötilanteessa.

Lyhenteet: IVIg = laskimonsisäinen immunoglobuliinihoito; MG = myasthenia gravis; MG-ADL = Myasthenia Gravis Activities of Daily Living profile; MGFA = Myasthenia Gravis Foundation of America; QMG = Quantitative Myasthenia Gravis score for disease severity (kvantitatiivinen pisteytysjärjestelmä myasthenia graviksen vaikeusasteen mukaan); SD = keskihajonta

Tutkimuksen ECU-MG-303 ensisijainen päätetapahtuma oli QMG-kokonaispistemäärän muutos lähtötilanteesta ajan kuluessa varalääkkeestä huolimatta. Soliris-hoitoa saaneilla pediatriisilla potilailla osoitettiin QMG-kokonaispistemäärän tilastollisesti merkitsevää paranemista koko 26 viikon pituisen ensisijaisen arvioitavan hoitovaiheen ajan. Tutkimuksen ECU-MG-303 ensisijaisten ja toissijaisten päätetapahtumien tulokset on esitetty taulukossa 20.

Soliris-hoidon teho refraktorista gMG:tä sairastavilla pediatriisilla potilailla oli yhdenmukainen pivotaalitutkimukseen ECU-MG-301 mukaan otetuilla refraktorista gMG:tä sairastavilla aikuispotilailla havaitun tehon kanssa (taulukko 10).

Taulukko 20: Tehoa koskevat tulokset tutkimuksessa ECU-MG-303

Tehon päätetapahtumat: Kokonaispistemäärän muutos lähtötilanteesta viikkoon 26 mennessä	Pienimmän neliösumman keskiarvo (SEM) 95 %:n CI
QMG	-5,8 (1,2) (-8,40, -3,13) n ^a = 10
MG-ADL-kokonaispistemäärä	-2,3 (0,6) (-3,63, -1,03) n ^a = 10
MGC-kokonaispistemäärä	-8,8 (1,9) (-12,92, -4,70) n ^a = 10

n^a on potilaiden lukumäärä viikkoon 26 mennessä

Lyhenteet: CI = luottamusväli; LS = least squares (pienimmän neliösumman menetelmä); MG-ADL = Myasthenia Gravis Activities of Daily Living profile; MGC = Myasthenia Gravis Composite; ; QMG = Quantitative Myasthenia Gravis score for disease severity (kvantitatiivinen pisteytysjärjestelmä myasthenia graviksen vaikeusasteen mukaan); SEM = keskiarvon keskivirhe; VAS = visuaalinen analoginen asteikko

Tutkimuksessa ECU-MG-303 kliininen vaste QMG- ja MG-ADL-kokonaispistemäärissä määriteltiin vähintään 5 pisteen (QMG) ja vähintään 3 pisteen (MG-ADL) parannukseksi lähtötilanteesta. Kliinisen vasteen saavuttaneiden osuus viikolla 26 varahoidosta riippumatta oli QMG-ryhmässä 70 % ja MG-ADL-ryhmässä 50 %. Viikon 26 tutkimuskäynnille osallistuneet 10 potilasta saavuttivat MGFA-PIS-statusen (MGFA Post-Interventional Status) parannuksen viikolla 26. Seitsemän potilasta (70 %) saavutti refraktorisen gMG:n minimaalisen ilmentymän viikkoon 26 mennessä.

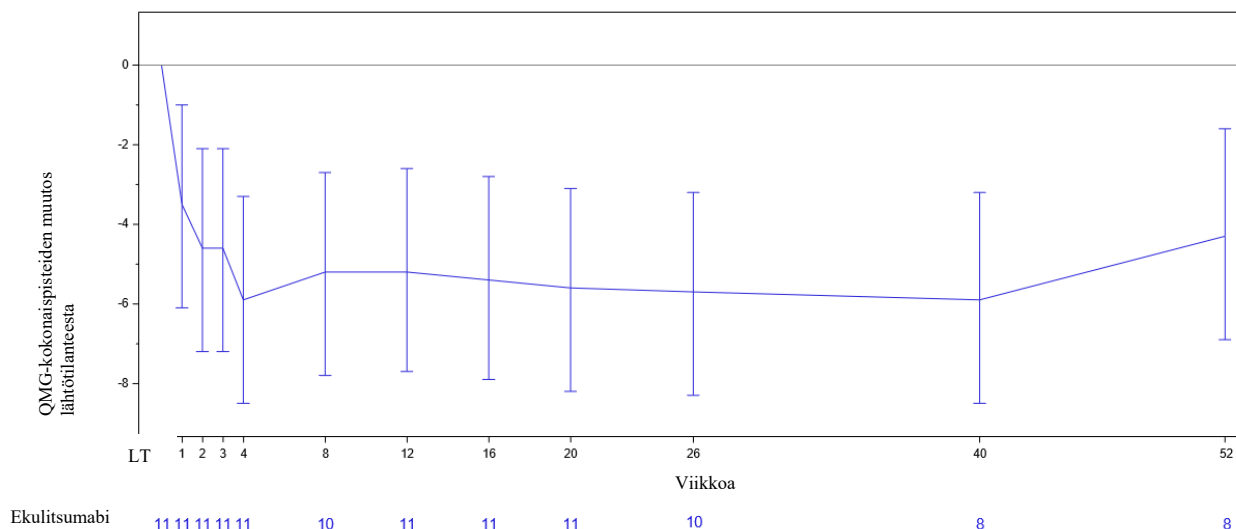
Yhdellä potilaalla (9,1 %) havaittiin kliininen paheneminen (MG-kriisi) ensisijaisen arvioitavan hoitovaiheen aikana. Paheneminen vaati varahoitoa (plasmanvaihto), jota annettiin viikon 22 ja viikon 24 tutkimuskäyntien välillä. Tämän ja hoitavan lääkärin päätöksen takia tälle potilaalle ei tehty QMG-, MG-ADL- tai muita tehon arviointeja viikon 20 jälkeen eikä potilas ollut mukana jatkovaiheessa. Jatkovaiheen aikana kahdella potilaalla esiintyi kliininen paheneminen (MG-kriisi), joka vaati varahoitoa (toisessa tapauksessa plasmanvaihto ja IVIg-hoito kliiniseen pahenemiseen ja toisessa tapauksessa IVIg-hoito ja kaksi lisähoitoa ekulitsumabilla).

Koko refraktorista gMG:tä sairastavia pediatria potilaita koskevan tutkimuksen aikana (tutkimus ECU-MG-303) neljän potilaan (4/11) (36,4 %) päivittäistä IST- tai antikolinesteraasiannosta pienennettiin parantuneiden MG-oireiden ansiosta. Lisäksi yhden potilaan (9,1 %) päivittäistä annosta pienennettiin parantuneiden MG-oireiden ansiosta ja suurennettiin sen jälkeen pahentuneiden MG-oireiden takia, ja yhdelle potilaalle aloitettiin uusi kortikosteroidihoito pahentuneiden MG-oireiden takia.

Pitkäaikainen teho

Kaikki potilaat, jotka olivat mukana ensisijaisen hoitovaiheen loppuun asti (N = 10), siirtyivät jatkovaiheeseen, jossa hoitoa annettiin enintään 208 viikon ajan. Vain kaksi potilasta oli mukana jatkovaiheen loppuun asti. Kahdeksan potilasta lopetti tutkimukseen osallistumisen jatkovaiheen aikana. Näistä potilaista neljä siirtyi joko markkinoilla olevalla Soliris- tai Ultomiris-valmisteella annettavaan hoitoon tai toiseen käynnissä olevaan, Ultomiris-valmistetta koskevaan pediatriseen tutkimukseen.

Potilaiden vaste säilyi yhdenmukaisena koko tutkimuksen ajan, ja sen voimakkuus oli samankaltainen kuin alkuperäisen hoitojakson aikana raportoitu vasteen voimakkuus.



Kaavio 3: Toistomittausmalliin perustuva QMG-kokonaispisteiden muutos lähtötilanteesta (pienimmän neliösumman keskiarvo ja 95 %:n luottamusväli) varahoidosta riippumatta viikoilla 1–52

Huomautus: Lähtötilanteen määritelmänä oli viimeinen saatavilla oleva arviointi ennen ensimmäistä tutkimuslääkeinfuusiota.

Huomautus: Arviot perustuvat toistomittaussekamalliin (MMRM), joka käsitti käyntien ja lähtötilanteen arvot. Keskiarvo = 0. Kovarianssirakenteena käytettiin CS-kovarianssirakennetta.

Neuromyelitis optica -kirjon häiriö

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Soliris-valmisteen käytöstä NMOSD:n hoidossa yhdessä tai useammassa pediatriassa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Farmakokinetiikka ja lääkeaineenvaihdunta

Biotransformaatio

Ihmisen retikuloendoteliaalisen systeemin solut poistavat ja hajottavat endosytoosilla vasta-aineita. Ekulitsumabi sisältää vain luonnollisia aminohappoja, eikä sillä ole tunnettuja aktiivisia aineenvaihduntatuotteita. Ihmisen vasta-aineita hajottavat pieniksi peptideiksi ja aminohapoiksi pääasiassa lysosomaaliset entsyymit.

Eliminaatio

Erityisiä tutkimuksia Solirisin erittymis- tai eliminoitumisreiteistä maksan, munuaisten, keuhkojen tai ruoansulatuskanavan kautta ei ole tehty. Normaaleissa munuaisissa vasta-aineet eivät erity eikä niitä voi suodattaa niiden koon vuoksi.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

40 PNH-potilaalla käytettiin yksiosaista mallia farmakokineettisten parametrien arviointiin usean annoksen jälkeen. Keskimääräinen puhdistuma oli $0,31 \pm 0,12$ ml/t/kg, keskimääräinen jakautumistilavuus oli $110,3 \pm 17,9$ ml/kg ja keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika oli $11,3 \pm 3,4$ päivää. Vakaa tila saavutetaan 4 viikon kuluessa aikuisten PNH-potilaiden annostusohjelmaa käytettäessä.

Farmakodynaaminen aktiivisuus on PNH-potilailla suoraan verrannollinen seerumin ekulitsumabipitoisuuden kanssa. Kun alin pitoisuus on yli ≥ 35 mikrogrammaa/ml, hemolyyttinen toiminta estyy käytännöllisesti katsoen täydellisesti suurimmalla osalla PNH-potilaista.

Tutkimuksissa C08-002A/B ja C08-003A/B Soliris-hoitoa suositellun hoito-ohjelman mukaisesti saaneista 37 aHUS-potilaasta kerättyjen toistuvien annosten farmakokineettisistä tiedoista tehtiin toinen populaatiofarmakokineettinen analyysi tavanomaisella yksitilamallilla. Tämän mallin mukaan Soliris-valmisteen puhdistuma oli tyypillisellä 70 kg:n painoisella aHUS-potilaalla 0,0139 l/h ja jakautumistilavuus oli 5,6 l. Eliminaation puoliintumisaika oli 297 tuntia (noin 12,4 vuorokautta).

Toista väestön farmakokineettista mallia sovellettiin aHUS-tutkimuksessa suositettua Soliris-annosta saavien 22 aHUS-potilaan moniannos-farmakokineettisiin tietoihin. Solirisin puhdistuma ja jakaantumistilavuus ovat painosta riippuvaisia, mikä muodostaa pediatrien potilaiden painoon perustuvan annosohjelman perustan (ks. kohta 4.2). Pediatrien aHUS-potilaiden Solirisin puhdistuma-arvot olivat 10,4 ml/h 70 kg:n painoisilla, 5,3 ml/h 30 kg:n painoisilla ja 2,2 ml/h 10 kg:n painoisilla potilailla. Jakaantumistilavuudet olivat vastaavasti 5,23, 2,76 ja 1,21 litraa. Vastaavat eliminaation puoliintumisaikat pysyivät lähes muuttumattomina vaihteluvälillä 349–378 h (noin 14,5–15,8 vuorokautta).

Ekulitsumabin puhdistumaa ja puoliintumisaikaa tutkittiin myös plasmanvaihtotoimenpiteiden aikana. Plasmanvaihto johti ekulitsumabipitoisuuden pienenemiseen noin puoleen 1 tunnin kuluttua toimenpiteestä, ja ekulitsumabin eliminaation puoliintumisaika lyheni 52,4 tuntiin. Lisäannoksen antamista suositellaan, kun Solirista annetaan aHUS-potilaalle, jolle annetaan plasmainfuusioita tai jolle tehdään plasmanvaihto (ks. kohta 4.2).

Kun Solirista annetaan suositusannoksina, terminaalisen komplementin aktiivisuus vähenee kaikilla aHUS-potilailla nopeasti ja pitkäkestoisesti. Farmakodynaaminen aktiivisuus korreloi aHUS-potilailla suoraan seerumin ekulitsumabipitoisuuden kanssa sekä alimman pitoisuuden säilymisen kanssa tasolla noin 50–100 mikrogrammaa/ml, mikä johtaa kaikilla aHUS-potilailla terminaalisen komplementin aktiivisuuden estymiseen jokseenkin täydellisesti.

Farmakokineettiset parametrit ovat yhdenmukaisia PNH:ta, aHUS:aa, refraktorista gMG:tä ja NMOSD:tä sairastavissa potilasryhmissä.

Farmakodynaaminen aktiivisuus, mitattuna $< 0,5$ µg/ml vapaina C5-pitoisuuksina, vastaa jokseenkin täydellistä terminaalisen komplementin aktiivisuuden estoa PNH- ja aHUS-potilailla sekä potilailla, joilla on refraktoriin gMG tai NMOSD.

Erityispopulaatiot

Solirisin farmakokinetiikkaa ei ole arvioitu nimenomaisissa tutkimuksissa erityispopulaatioilla sukupuolen, etnisen taustan, iän (vanhukset) tai munuaisen tai maksan vajaatoiminnan perusteella. Populaatiofarmakokineettiset analyysit tiedoista, jotka on saatu PNH:ta, aHUS:aa, gMG:tä ja NMOSD:tä sairastavilla potilailla tehdyistä tutkimuksista, ovat osoittaneet, ettei sukupuolella, etnisellä taustalla, iällä (vanhukset) tai munuaisten tai maksan vajaatoiminnalla ole vaikutusta ekulitsumabin farmakokinetiikkaan.

Pediatriset potilaat

Ekulitsumabin farmakokinetiikkaa arvioitiin tutkimuksessa M07-005 pediatrialla PNH-potilailla (iältään 11 – < 18 vuotta), tutkimuksissa C08-002, C08-003, C09-001r ja C10-003 pediatrialla aHUS-potilailla (iältään 2 kuukautta – < 18 vuotta) sekä tutkimuksessa ECU-MG-303 refraktorista gMG:tä sairastavilla pediatrialla potilailla (iältään 12 – < 18 vuotta). Populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti painon olevan merkittävä kovariaatti PNH:ssa, aHUS:issa, refraktorisessa gMG:ssä ja NMOSD:ssä ja että pediatrien potilaiden annostus on määritettävä painon perusteella.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ekulitsumabin spesifisyyttä C5:lle ihmisen seerumissa arvioitiin kahdessa *in vitro* -tutkimuksessa.

Ekulitsumabin ristireaktiivisuutta kudoksessa arvioitiin määrittämällä sitoutuminen 38 ihmiskudoksen valikoimaan. Tässä tutkimuksessa tutkittu C5-ekspressio ihmiskudosvalikoimassa vastaa C5-ekspressiosta julkaistuja raportteja. C5:tä on ilmoitettu esiintyvän sileässä lihaksessa, poikkijuovaisessa lihaksessa ja proksimaalisen munuaistubuluksen epiteelissä. Odottamatonta kudoksen ristireagointia ei havaittu.

Ekulitsumabin vaikutusta eläinten lisääntymiseen ei ole tutkittu, koska valmisteella ei ole farmakologista vaikutusta muilla lajeilla kuin ihmisellä.

26 viikkoa kestäneessä hiirillä tehdyssä toksisuustutkimuksessa, jossa käytettiin keinotekoista rottaeläimen C5:n vastaista vasta-ainetta, hoito ei vaikuttanut tutkittuihin toksisuusparametreihin. Hemolyyttinen aktiivisuus estyi tutkimuksen aikana tehokkaasti sekä naaras- että uroshiirillä.

Hiirillä keinotekoisella terminaalista komplementtia estävällä vasta-aineella tehdyissä lisääntymistoksikologiatutkimuksissa ei havaittu selviä hoitoon liittyviä vaikutuksia tai haittavaikutuksia. Vasta-ainetta käytettiin C5-salpauksen lisääntymisturvallisuuden arviointiin. Näissä tutkimuksissa arvioitiin hedelmällisyyttä ja varhaista alkion kehitystä, kehitystoksisuutta sekä pre- ja postnataalista kehitystä.

Kun emän altistuminen vasta-aineelle tapahtui organogeneesin aikana, suuremmalle vasta-aineannokselle (noin nelinkertainen määrä suositeltuun ihmisen Soliris-annokseen verrattuna painon vertailun perusteella) altistuneiden emojen 230 jälkeläisen joukossa ilmeni kaksi tapausta verkkokalvon dysplasiaa ja yksi napatyvätapausta. Altistuminen ei kuitenkaan lisännyt keskenmenoja tai vastasyntyneiden kuolemia.

Ekulitsumabin genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta ei ole tutkittu eläinkokein.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumdivetyfosfaatti
Dinatriumvetyfosfaatti
Natriumkloridi
Polysorbaatti 80
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

30 kuukautta.

Lääkevalmiste on käytettävä välittömästi laimentamisen jälkeen. Kemiallisen ja fysikaalisen stabiiliuden on kuitenkin todistettu kestävä 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C)

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Alkuperäispakkauksessa olevat Soliris-injektiopullot voidaan poistaa jääkaapista **vain yhden enintään 3 päivän kestoisen jakson ajaksi**. Valmiste on tämän jälkeen säilytettävä jälleen jääkaapissa.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

30 ml tiivistettä injektiopullossa (tyypin I lasipullo), jossa on tulppa (silikonoitua butyylia) ja tiiviste (alumiinia) sekä irti napsautettava korkki (polypropyleenia).

Pakkauskoko on yksi injektiopullo.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ennen kuin Soliris-liuos annetaan, se tulee tarkistaa silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutoksen varalta. Älä käytä liuosta, jos siinä näkyy hiukkasia tai värimuutoksia.

Ohjeet:

Käyttövalmiiksi saattaminen ja laimentaminen on tehtävä hyvän käytännön mukaisesti etenkin aseptiikan kannalta.

Vedä Soliris-valmiste kokonaan injektiopullostani steriilillä ruiskulla.

Siirrä suositeltu annos infuusiopussiin.

Laimenna Soliris siten, että sen lopullinen pitoisuus on 5 mg/ml, lisäämällä infuusiopussiin 9 mg/ml natriumkloridi-injektionestettä (0,9 %), 4,5 mg/ml natriumkloridi-injektionestettä (0,45 %) tai 5 % dekstroosia vedessä.

Pitoisuuteen 5 mg/ml laimennetun liuoksen lopullinen määrä on 60 ml 300 mg annoksissa, 120 ml 600 mg annoksissa, 180 ml 900 mg annoksissa ja 240 ml 1 200 mg annoksissa. Liuoksen tulee olla kirkasta ja väritöntä.

Ravista laimennetun liuoksen sisältävää infuusiopussia varovasti, jotta lääkevalmiste ja laimenne sekoittuvat hyvin.

Laimennetun liuoksen tulee antaa lämmetä huoneenlämpöiseksi altistamalla se ympäristön ilmalle, ennen kuin liuos annetaan potilaalle.

Hävitä käyttämätön injektiopulloon jäänyt valmiste.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/393/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20. kesäkuuta 2007
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 18. kesäkuuta 2012

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJAT
JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT
VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJAT JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajien nimet ja osoitteet

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

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

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

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

Almac Pharma Services
22 Seagoe Industrial Estate
Craigavon BT63 5QD
Iso-Britannia

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

• Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi

Myyntiluvan haltijan tulee sopia kontrolloidun jakelujärjestelmän ja hoito-opasmateriaalin, turvallisuustietoa sisältävä potilaskortti mukaan lukien, yksityiskohdista kunkin kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa ja sen tulee toteuttaa tällainen ohjelma kansallisesti sen varmistamiseksi, että

1. kaikki ekulitsumabia potilaalle mahdollisesti määräävät terveydenhuollon ammattilaiset saavat asianmukaiset hoito-oppaat
2. kaikki ekulitsumabihoitoa saavat potilaat saavat turvallisuustietoa sisältävän potilaskortin
3. lääkkeen toimittaminen on mahdollista vasta, kun potilaan on kirjallisesti vahvistettu saaneen tai tulevan saamaan meningokokkrokotuksen ja antibiootteja estolääkityksenä
4. lääkettä määränneille lääkäreille on lähetetty muistutus rokotuksesta.

Hoito-opasmateriaalista on sovittava kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa ja siihen on sisällyttävä seuraavat:

- valmisteyhtenveto
- lääkärin oppaat hoidon määräämiseen
- pakkausseloste
- oppaat potilaalle/potilaan vanhemmille
- turvallisuustietoa sisältävä potilaskortti.

Lääkärin oppaiden hoidon määräämiseen on oltava käyttöaihekohtaisia ja niihin on sisällyttävä seuraavat keskeiset tiedot:

- ekulitsumabihoito lisää vaikeiden infektioiden ja sepsiksen, etenkin *Neisseria meningitidis*- ja muiden *Neisseria*-infektioiden, mukaan lukien yleistyneiden tippuri-infektioiden, riskiä
- kaikkia potilaita on seurattava meningokokki-infektion oireiden havaitsemiseksi
- potilas on rokotettava *Neisseria meningitidis* -infektiota vastaan kaksi viikkoa ennen ekulitsumabin saamista ja hänelle on annettava antibiootteja estohoitona
- lapsille on annettava *Haemophilus influenzae*- ja pneumokokkrokotus ennen ekulitsumabihoitoa
- ekulitsumabihoitoa saaneilla potilailla on suuri Aspergillus-infektion riski. Terveydenhuollon ammattilaisia on neuvottava tarkkailemaan Aspergillus-infektion riskitekijöitä, merkkejä ja oireita. Käytännön ohjeita on annettava riskin pienentämiseksi.
- infuusioreaktioiden riski, anafylaksia mukaan lukien, sekä ohjeet seurantaan infuusion jälkeen
- vasta-aineiden kehittymisen riski ekulitsumabia vastaan

- vakavan hemolyysin riski ekulitsumabihoiton lopettamisen ja sen annon myöhempään ajankohtaan siirtämisen jälkeen, sen kriteerit, tarpeellinen seuranta hoidon jälkeen ja hoitosuositus (koskee vain PNH:ta)
- vakavien tromboottisten mikroangiopaattisten komplikaatioiden riski ekulitsumabihoiton lopettamisen ja sen annon myöhempään ajankohtaan siirtämisen jälkeen, sen löydökset, oireet, seuranta ja hoito (koskee vain aHUS:ia)
- sairauden merkittävän pahenemisen tai uusiutumisen riski ekulitsumabihoiton lopettamisen jälkeen (refraktorinen gMG)
- edellytys selvittää seuraavat tiedot potilaalle/potilaan huoltajalle ja varmistaa, että he ovat ne ymmärtäneet:
 - ekulitsumabihoitoon liittyvät riskit
 - sepsiksen/vaikean infektion oireet ja löydökset sekä toimenpiteet näiden ilmaantuessa
 - opas potilaalle/potilaan huoltajalle ja niiden sisältö
 - turvallisuustietoa sisältävän potilaskortin pitäminen aina mukana ja ekulitsumabihoitosta kertominen aina terveydenhuollon ammattilaisen vastaanotolla käytäessä
 - edellytetyt rokotukset ja estohoitona annettava antibioottilääkitys
 - rekistereihin liittyminen
- Tiedot PNH- ja aHUS-rekistereistä ja miten potilas liitetään rekisteriin.

Oppaiden potilaalle/potilaan vanhemmille on oltava käyttöaihekohtaisia ja niihin on sisällyttävä seuraavat keskeiset tiedot:

- ekulitsumabihoito lisää vaikeiden infektioiden ja sepsiksen, etenkin *Neisseria meningitidis*- ja muiden *Neisseria*-infektioiden, mukaan lukien yleistyneiden tippuri-infektioiden, riskiä
- vaikean infektion oireet ja löydökset sekä kiireelliseen lääkäriin hoitoon hakeutumisen tarve
- turvallisuustietoa sisältävä potilaskortti ja sen pitäminen aina mukana sekä ekulitsumabihoitosta kertominen aina terveydenhuollon ammattilaisen vastaanotolla käytäessä
- ennen ekulitsumabihoitoa annettavan meningokokkrokotuksen ja/tai estohoitona annettavan antibioottilääkityksen tärkeys
- lapsille ennen hoitoa annettavaksi edellytettävä *Haemophilus influenzae*- ja pneumokokkrokotus
- infuusioreaktioiden riski, anafylaksia mukaan lukien, ekulitsumabin käytön yhteydessä sekä kliinisen seurannan tarve infuusion jälkeen
- vakavien tromboottisten mikroangiopaattisten komplikaatioiden riski (aHUS-potilailla) ekulitsumabihoiton lopettamisen/sen annon myöhempään ajankohtaan siirtämisen jälkeen, sen löydökset ja oireet sekä suositus ottaa yhteyttä hoidon määränneeseen lääkäriin ennen ekulitsumabin käytön lopettamista/antoajankohdan siirtämistä myöhemmäksi
- vakavan hemolyysin riski (PNH-potilailla) ekulitsumabihoiton lopettamisen/sen annon myöhempään ajankohtaan siirtämisen jälkeen, sen löydökset ja oireet sekä suositus ottaa yhteyttä hoidon määränneeseen lääkäriin ennen ekulitsumabin käytön lopettamista/antoajankohdan siirtämistä myöhemmäksi
- sairauden merkittävän pahenemisen tai uusiutumisen riski (refraktorinen gMG) ekulitsumabihoiton lopettamisen/sen annon myöhempään ajankohtaan siirtämisen jälkeen sekä suositus ottaa yhteyttä hoidon määränneeseen lääkäriin ennen ekulitsumabin käytön lopettamista/antoajankohdan siirtämistä myöhemmäksi
- liittyminen PNH- ja aHUS-rekisteriin.

Turvallisuustietoa sisältävään potilaskorttiin on sisällyttävä seuraavat tiedot:

- infektion ja sepsiksen oireet ja löydökset
- kehoitus hakeutua heti lääkäriin hoitoon, jos edellä mainittuja oireita ilmaantuu
- maininta siitä, että potilas saa ekulitsumabihoitoa
- yhteystiedot, josta terveydenhuollon ammattilainen saa lisätietoja.

Myyntiluvan haltijan on lähetettävä ekulitsumabia määrääville/toimittaville lääkäreille tai apteekkihenkilökunnalle vuosittain muistutus, jotta nämä tarkistavat, tarvitsevatko heidän ekulitsumabihoitoa saavat potilaansa (uusinta)rokotuksen Neisseria meningitidis -infektiota vastaan.

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Kotelon etiketti

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Soliris 300 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten
ekulitsumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 30 ml:n injektiopullo sisältää 300 mg ekulitsumabia (10 mg/ml)

Ekulitsumabi on humanisoitu monoklonaalinen IgG_{2/4κ}-vasta-aine. Sitä tuotetaan NS0-solulinjassa yhdistelmä-DNA-tekniikalla.

Laimennuksen jälkeen infuusioliuoksen lopullinen pitoisuus on 5 mg/ml.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Natriumkloridi, dinatriumvetyfosfaatti, natriumdivetyfosfaatti; polysorbaatti 80 ja injektionesteisiin käytettävä vesi. Ks. pakkausseloste ennen käyttöä.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten
1 30 ml:n injektiopullo (10 mg/ml)

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon.
Laimennettava ennen käyttöä.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP
Lääkevalmiste on käytettävä 24 tunnin kuluessa laimentamisen jälkeen.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Myyntiluvan haltija:

Alexion Europe SAS

103-105 rue Anatole France

92300 Levallois-Perret

Ranska

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/393/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:

SN:
NN:

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Kertakäyttöinen tyypin I lasinen injektiopullo

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Soliris 300 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten
ekulitsumabi
Laskimoon.

2. ANTOTAPA

Laimennettava ennen käyttöä.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

30 ml (10 mg/ml)

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Soliris 300 mg, infuusiokonsentraatti, liuosta varten ekulitsumabi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Soliris on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Solirista
3. Miten Solirista käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Solirisin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Soliris on ja mihin sitä käytetään

Mitä Soliris on

Soliris sisältää vaikuttavana aineena ekulitsumabia, joka kuuluu monoklonaalisiksi vasta-aineiksi kutsuttujen lääkevalmisteiden luokkaan. Ekulitsumabi sitoutuu tiettyyn tulehdusta aiheuttavaan proteiiniin ja estää sen toimintaa, ja estää siten elimistöä hyökkäämästä herkästi vaurioituvia verisoluja, munuaisia, lihaksia tai silmien hermoja ja selkäydintä vastaan ja tuhoamasta niitä.

Mihin Solirista käytetään

Kohtauksittainen yöllinen hemoglobinuria

Solirista käytetään sellaisten aikuisten ja lasten hoitoon, joilla on tiettyntyyppinen verijärjestelmään liittyvä sairaus, jota kutsutaan kohtauksittaiseksi yölliseksi hemoglobinuriaksi eli paroksysmaaliseksi nokturnaaliseksi hemoglobinuriaksi (PNH). PNH-potilailla punaiset verisolut voivat tuhoutua, mikä voi aiheuttaa alhaisia veriarvoja (anemiaa), väsymystä, toimintakyvyn heikkenemistä, kipua, virtsan tummuutta, hengenahdistusta ja verihyytymiä. Ekulitsumabi voi estää elimistön tulehdusvasteen ja sen kyvyn hyökätä sen omia herkkiä PNH-verisoluja vastaan ja tuhota niitä.

Atyyppinen hemolyttis-ureeminen oireyhtymä

Solirista käytetään myös sellaisten aikuisten ja lasten hoitoon, joilla on tiettyntyyppinen verijärjestelmään ja munuasiin liittyvä sairaus, jota kutsutaan atyyppiseksi hemolyttis-ureemiseksi oireyhtymäksi (aHUS). aHUS-potilaiden munuaiset ja verisolut, verihiutaleet mukaan lukien, voivat tulehtua, mistä aiheutuu verisolujen määrän vähenemistä (trombosytopenia ja anemia), munuaisten toiminnan heikkenemistä tai lakkaaminen, verihyytymien muodostumista, väsymystä ja toimintakyvyn heikkenemistä. Ekulitsumabi voi heikentää elimistön immuunivastetta ja vähentää sen kykyä hyökätä omia herkkiä verisoluja ja munuaissoluja vastaan ja tuhota niitä.

Refraktorinen yleistynyt myasthenia gravis

Solirista käytetään myös sellaisten aikuisten ja vähintään 6-vuotiaiden lasten hoitoon, joilla on lihaksiin vaikuttava sairaus nimeltään yleistynyt myasthenia gravis (gMG). gMG-potilaiden immuunijärjestelmä saattaa hyökätä potilaan omia lihaksia vastaan ja vahingoittaa niitä, mikä voi johtaa syvään lihasheikkouteen, heikentyneeseen liikkuvuuteen, hengenahdistukseen, äärimmäiseen uupumukseen ja aspiraatoriskiiin ja heikentää merkittävästi päivittäisistä toiminnoista suoriutumista. Soliris voi heikentää elimistön tulehdusvastetta ja vähentää sen kykyä hyökätä omia lihaksia vastaan ja vahingoittaa niitä. Tämä parantaa lihasten supistumista ja vähentää siten sairauden oireita ja sen vaikutusta potilaan päivittäisiin toimintoihin. Soliris on tarkoitettu nimenomaan potilaille, joilla ilmenee oireita muista saatavana olevista myasthenia gravis -hoidoista huolimatta.

Neuromyelitis optica -kirjon häiriöt

Solirista käytetään myös sellaisten aikuispotilaiden hoitoon, joilla on silmän hermoihin ja selkäyttimeen vaikuttava sairaus nimeltään neuromyelitis optica -kirjon häiriö (NMOSD). NMOSD-potilaiden immuunijärjestelmä hyökkää potilaan silmien hermoja ja selkäydintä vastaan ja vahingoittaa niitä, mikä voi johtaa toisen silmän tai molempien silmien sokeutumiseen, jalkojen tai käsien heikkouteen tai halvaantumiseen, kivuliaisiin kouristuksiin ja tunnon menetykseen sekä heikentää merkittävästi päivittäisistä toiminnoista suoriutumista. Soliris voi heikentää elimistön tulehdusvastetta ja vähentää sen kykyä hyökätä silmien hermoja ja selkäydintä vastaan ja vahingoittaa niitä. Tämä vähentää siten sairauden oireita ja sen vaikutusta potilaan päivittäisiin toimintoihin.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Solirista

Älä käytä Solirista

- jos olet allerginen ekulitsumabille, hiirituotteista saaduille proteiineille, muille monoklonaalisille vasta-aineille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos et ole saanut rokotusta meningokokki-infektiota vastaan, paitsi jos käytät antibiootteja infektioriskin pienentämiseksi, kunnes rokotuksesta on kulunut kaksi viikkoa
- jos sinulla on meningokokki-infektio.

Varoitukset ja varotoimet

Varoitus meningokokki-infektiosta ja muista *Neisseria*-infektioista

Soliris-hoito voi heikentää luonnollista vastustuskykyä infektioita vastaan, erityisesti meningokokki-infektiota (vaikea meningokokkibakteerin aiheuttama aivokalvontulehdus ja sepsis eli ”verenmyrkytys”) ja muita *Neisseria*-bakteerien aiheuttamia infektioita, kuten disseminoitunutta gonokokki-infektiota (laajalle levinnyt tippuri-infektio).

Käy lääkärissä ennen kuin otat Soliris-valmistetta ja varmista, että saat vähintään 2 viikkoa ennen hoidon aloittamista rokotuksen meningokokki-infektiota aiheuttavaa *Neisseria meningitidis* -bakteeria vastaan tai että käytät antibiootteja infektioriskin pienentämiseksi, kunnes rokotuksesta on kulunut kaksi viikkoa. Varmista, että meningokokkrokotuksesi on voimassa. Huomaa myös, että rokotus ei välttämättä estä tällaista infektiota. Lääkäri voi kansallisten suositusten perusteella katsoa, että infektion estämiseksi on tarvetta käyttää muitakin menetelmiä.

Jos sinulla on riski saada tippuri-infektio, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Meningokokki-infektion oireet

Tiettyjen infektiotyyppien nopea tunnistaminen ja hoitaminen on tärkeää Soliris-hoitoa saavilla potilailla. Tämän vuoksi saat mukaasi kortin, jossa luetellaan tietyt ensimmäiset oireet. Tämä kortti on nk. potilasturvallisuuskortti.

Ilmoita välittömästi lääkärille, jos saat jonkin seuraavista oireista:

- päänsärky, johon liittyy pahoinvointia tai oksentelua
- päänsärky, johon liittyy niskan tai selän jäykkyyttä
- kuumetta
- ihottuma
- sekavuus
- vaikea lihassärky ja flunssankaltaiset oireet
- valonarkuus.

Meningokokki-infektion hoito matkoilla

Jos olet lähdössä matkalle syrjäiselle seudulle etkä voi kääntyä siellä lääkärisi puoleen tai et tilapäisesti voi saada siellä lääkärihoitoa, lääkärisi voi määrätä ennalta ehkäisevänä toimenä *Neisseria meningitidis* -antibioottia varten reseptin, jota voit pitää mukana. Ota antibioottia ohjeen mukaan, jos saat joitakin edellä mainituista oireista. Huomaa, että sinun tulee käydä lääkärissä mahdollisimman pian, vaikka tuntisit olosi paremmaksi antibioottien ottamisen jälkeen.

Infektiot

Jos sinulla on infektioita, kerro siitä lääkärillesi ennen Soliris-hoidon aloittamista.

Allergiset reaktiot

Soliris sisältää proteiinia. Proteiinit voivat aiheuttaa allergisia reaktioita joillekin ihmisille.

Lapset ja nuoret

Alle 18-vuotiaille potilaille on annettava rokotus *Haemophilus Influenzae*- ja pneumokokki-infektioita vastaan.

Iäkkäät potilaat

Vähintään 65-vuotiaiden potilaiden hoito ei vaadi erityisiä varotoimenpiteitä.

Muut lääkevalmisteet ja Soliris

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on harkittava tehokkaan ehkäisyn käyttöä hoidon ajaksi ja vielä 5 kuukauden ajan hoidon jälkeen.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Soliris-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Soliris sisältää natriumia

9 mg/ml:n vahvuisella natriumkloridi-injektionesteellä (0,9 %) laimentamisen jälkeen tämän lääkevalmisteen suurin annos sisältää 0,88 g natriumia (ruokasuolan toinen ainesosa) per 240 ml. Tämä vastaa 44 %:a suositellusta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta aikuiselle. Potilaiden, joilla on ruokavalion natriumrajoitus, on otettava tämä huomioon.

4,5 mg/ml:n vahvuisella natriumkloridi-injektionesteellä (0,45 %) laimentamisen jälkeen tämän lääkevalmisteen suurin annos sisältää 0,67 g natriumia (ruokasuolan toinen ainesosa) per 240 ml. Tämä vastaa 33,5 %:a suositellusta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta aikuiselle. Potilaiden, joilla on ruokavalion natriumrajoitus, on otettava tämä huomioon.

Soliris sisältää polysorbaattia 80:tä

Tämä lääkevalmiste sisältää 6,6 mg polysorbaatti 80:aa per injektiopullo (30 ml:n injektiopullo), joka vastaa enintään 0,66 mg:aa/painokilo aikuispotilaiden ja yli 10 kg painavien lapsipotilaiden suurimmalla annoksella ja enintään 1,32 mg:aa/painokilo 5 – alle 10 kg painavien lapsipotilaiden suurimmalla annoksella. Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita. Jos sinulla/lapsellasi on allergioita, kerro asiasta lääkärille.

3. Miten Solirista käytetään

Viimeistään 2 viikkoa ennen Soliris-hoidon aloittamista lääkäri antaa rokotuksen meningokokki-infektiota vastaan, jos sitä ei ole annettu jo aiemmin tai jos rokotussuojasi on vanhentunut. Jos lapsesi on alle rokotusiän tai jos et ole saanut rokotusta vähintään 2 viikkoa ennen Soliris-hoidon aloittamista, lääkäri määrää antibiootteja infektioriskin pienentämiseksi, kunnes rokotuksesta on kulunut 2 viikkoa.

Lääkäri antaa alle 18-vuotiaalle lapselle rokotuksen *Haemophilus influenzae*- ja pneumokokki-infektioita vastaan kutakin ikäryhmää koskevien kansallisten rokotussuosittelujen mukaisesti.

Lääkkeen oikea käyttö

Hoidon antaa lääkäri tai muu terveydenhoitoalan ammattilainen. Hoito annetaan infusoimalla Soliris-pullosta otettu liuos tiputuspussista letkun kautta suoraan laskimoosi. Hoidon alkuvaiheen suositeltava kesto on 4 viikkoa. Alkuvaiheen jälkeen seuraa ylläpitovaihe.

Jos käytät tätä lääkettä PNH:n hoitoon

Aikuiset:

- **Alkuvaihe:**
Hoidon neljän ensimmäisen viikon aikana lääkäri antaa joka viikko laskimonsisäisenä infuusiona laimennettua Soliris-liuosta. Jokainen infuusio koostuu 600 mg:n annoksesta (kaksi 30 ml:n injektiopulloa). Infuusio kestää 25–45 minuuttia (35 minuuttia $\pm$ 10 minuuttia).
- **Ylläpitovaihe:**
 - Viidennellä viikolla lääkäri antaa laskimonsisäisenä infuusiona laimennettua Soliris-liuosta annoksena 900 mg (kolme 30 ml:n injektiopulloa) 25–45 minuutin aikana (35 minuuttia $\pm$ 10 minuuttia).
 - Viidennen viikon jälkeen lääkäri antaa 900 mg laimennettua Soliris-liuosta kahden viikon välein pitkäaikaisena hoitona.

Jos käytät tätä lääkettä aHUS:n, refraktorisen gMG:n tai NMOSD:n hoitoon

Aikuiset:

- **Alkuvaihe:**
Hoidon neljän ensimmäisen viikon aikana lääkäri antaa joka viikko laskimonsisäisenä infuusiona laimennettua Soliris-liuosta. Jokainen infuusio koostuu 900 mg:n annoksesta (kolme 30 ml:n injektiopulloa). Infuusio kestää 25–45 minuuttia (35 minuuttia $\pm$ 10 minuuttia).
- **Ylläpitovaihe:**
 - Viidennellä viikolla lääkäri antaa laskimonsisäisenä infuusiona laimennettua Soliris-liuosta annoksena 1 200 mg (neljä 30 ml:n injektiopulloa) 25–45 minuutin aikana (35 minuuttia $\pm$ 10 minuuttia).
 - Viidennen viikon jälkeen lääkäri antaa 1 200 mg Soliris-liuosta kahden viikon välein pitkäaikaisena hoitona.

Vähintään 40 kg:n painoisia lapsia ja nuoria, joilla on PNH, aHUS tai refraktorinen gMG, hoidetaan aikuisten annoksella.

Alle 40 kg:n painoisille lapsille ja nuorille, joilla on PNH, aHUS tai refraktorinen gMG, annetaan pienempi annos painon perusteella. Lääkäri laskee oikean annoksen.

Lapset ja alle 18-vuotiaat nuoret, joilla on PNH tai aHUS:

Paino	Alkuvaihe	Ylläpitovaihe
30 – < 40 kg	600 mg viikossa ensimmäisten 2 viikon ajan	900 mg viikolla 3, minkä jälkeen 900 mg kahden viikon välein
20 – < 30 kg	600 mg viikossa ensimmäisten 2 viikon ajan	600 mg viikolla 3, minkä jälkeen 600 mg kahden viikon välein
10 – < 20 kg	600 mg:n kerta-annos viikolla 1	300 mg viikolla 2, minkä jälkeen 300 mg kahden viikon välein
5 – < 10 kg	300 mg:n kerta-annos viikolla 1	300 mg viikolla 2, minkä jälkeen 300 mg kolmen viikon välein

Tutkittavat, joille tehdään plasmanvaihto, saattavat tarvita lisäannoksen Soliris-valmistetta.

Tilaasi seurataan noin yhden tunnin ajan jokaisen infuusion jälkeen. Lääkärin ohjeita tulee noudattaa tarkasti.

Jos saat enemmän Solirista kuin sinun pitäisi

Jos epäilet, että sinulle on vahingossa annettu määräystä suurempi annos Soliris-liuosta, käänny lääkärin puoleen.

Jos unohdat Soliris-hoitokäynnin

Jos unohdat käynnin, käänny välittömästi lääkärin puoleen. Ks. jäljempänä oleva kohta ”Jos lopetat Solirisin käytön”.

Jos lopetat Solirisin käytön PNH:n hoitoon

Soliris-hoidon keskeyttäminen tai lopettaminen voi aiheuttaa PNH-oireiden palaamisen pian entistä vaikeampina. Lääkäri keskustelee kanssasi mahdollisista haittavaikutuksista ja selittää lopettamiseen liittyvät riskit. Lääkäri seuraa tilaasi tarkoin vähintään 8 viikon ajan.

Yksi Soliris-hoidon lopettamisen vaaroista on punaisten verisolujen tuhoutumisen lisääntyminen.

Tämä voi aiheuttaa seuraavia oireita:

- punaisten verisolujen määrän merkittävä vähentyminen (anemia)
- sekavuus tai vireystilan muutokset
- rintakipu tai angina pectoris
- lisääntynyt kreatiniinin määrä seerumissa (munuaisten toimintahäiriö)
- tromboosi (veren hyytyminen).

Käänny lääkärin puoleen, jos saat jonkin näistä oireista.

Jos lopetat Solirisin käytön aHUS:n hoitoon

Soliris-hoidon keskeyttäminen tai lopettaminen voi aiheuttaa aHUS-oireiden palaamisen. Lääkäri keskustelee kanssasi mahdollisista haittavaikutuksista ja selittää lopettamiseen liittyvät riskit. Lääkäri seuraa tilaasi tarkoin.

Yksi Soliris-hoidon lopettamisen vaaroista on verihiutaleiden tulehdustilan pakeneminen. Tämä voi aiheuttaa seuraavia oireita:

- verihiutaleiden määrän merkittävä vähentyminen (trombosytopenia)
- punaisten verisolujen tuhoutumisen merkittävä lisääntyminen
- virtsaamisen väheneminen (munuaisten toimintahäiriöt)
- lisääntynyt kreatiniinin määrä seerumissa (munuaisten toimintahäiriö)
- sekavuus tai vireystilan muutokset
- rintakipu tai angina pectoris
- hengästyneisyys tai
- tromboosi (veren hyytyminen).

Käänny lääkärin puoleen, jos saat jonkin näistä oireista.

Jos lopetat Solirisin käytön refraktorisen gMG:n hoitoon

Soliris-hoidon keskeyttäminen tai lopettaminen voi aiheuttaa gMG-oireiden palaamisen. Keskustele lääkärin kanssa ennen Solirisin lopettamista. Lääkäri keskustelee kanssasi mahdollisista haittavaikutuksista ja riskeistä. Lääkäri myös seuraa tilaasi tarkoin.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

Jos lopetat Solirisin käytön NMOSD:n hoitoon

Soliris-hoidon keskeyttäminen tai lopettaminen voi aiheuttaa NMOSD:n pahenemisen ja uusiutumisen. Keskustele lääkärin kanssa ennen Solirisin lopettamista. Lääkäri keskustele kanssasi mahdollisista haittavaikutuksista ja riskeistä. Lääkäri myös seuraa tilaasi tarkoin.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Lääkäri keskustele kanssasi mahdollisista haittavaikutuksista ja selittää Soliris-hoidon vaarat ja hyödyt ennen hoidon aloittamista.

Vakavin haittavaikutus oli meningokokkisepsis.

Jos sinulla esiintyy mitä tahansa meningokokki-infektion oireista (ks. kohdasta 2 Varoitus meningokokki-infektioista ja muista *Neisseria*-infektioista), kerro siitä heti lääkärillesi.

Jos et ole varma, mitä jäljempänä mainitut haittavaikutukset ovat, pyydä lääkäriäsi selittämään ne sinulle.

Hyvin yleiset: saattavat esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla kymmenestä: päänsärky.

Yleiset: saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä:

- keuhkokuume (keuhkoinfektio), vilustuminen (nenänielun tulehdus), virtsatieinfektio
- pieni veren valkosolumäärä (leukopenia), veren punasolumäärän väheneminen, josta saattaa aiheutua ihon kalpeutta, heikkoutta ja hengästyneisyyttä
- unettomuus
- heitehuimaus, korkea verenpaine
- ylähengitystieinfektio, yskä, kurkkukipu (kurkun ja nielun kipu), keuhkoputkitulehdus, huuliherpes
- ripuli, oksentelu, pahoinvointi, vatsakipu, ihottuma, hiustenlähtö (alopecia), kutiava iho
- nivelkipu (käsissä ja jaloissa), raajakipu (käsissä ja jaloissa)
- kuume, vilunväristykset, väsymys, influenssan kaltainen sairaus
- infuusioon liittyvä reaktio.

Melko harvinaiset: saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla sadasta:

- vaikea infektio (meningokokki-infektio), sepsis, septinen sokki, virusinfektio, alahengitystieinfektio, vatsaflunssa (ruoansulatuselimistön infektio), kystiitti
- infektio, sieni-infektio, märkäpesäke (absessi), tietäntyyppinen ihotulehdus (selluliitti), influenssa, sivuontelotulehdus, hammastulehdus (paise), ientulehdus
- verihiutaleiden vähäisyys (trombosytopenia), pieni veren lymfosyyttimäärä (lymfopenia, lymfosyytit ovat tietäntyyppisiä veren valkosoluja), sydämen sykkeen tunteminen
- vakava allerginen reaktio, josta aiheutuu hengitysvaikeuksia tai heitehuimausta (anafylaktinen reaktio), yliherkkyys
- ruokahalun heikentyminen
- masennus, ahdistuneisuus, mielialavaihtelut, unihäiriöt

- kihelmöinti joissakin kehon osissa (parestesia), vapina, makuaistin häiriöt (dysgeusia), pyörtyminen
- näön sumeneminen
- korvien soiminen, huimaus
- äkillinen ja nopeasti syntyvä erittäin korkea verenpaine, matala verenpaine, kuumat aallot, verisuonten häiriöt
- hengenahdistus, nenäverenvuoto, nenän tukkoisuus, nielun ärsytys, nenän vuotaminen
- vatsakalvon (useimpia vatsassa sijaitsevia elimiä ympäröivän kalvon) tulehdus, ummetus, ruoansulatusvaivat, vatsan turvotus
- nokkosihottuma, ihon punoitus, kuiva iho, punaiset tai purppuranväriset pisteet ihon alla, lisääntynyt hikoilu, ihotulehdus
- lihaskrampit, lihaskipu, selkä- ja niskakipu, luukipu
- munuaishäiriöt, virtsaamisvaikeudet tai -kivut (dysuria), verivirtsaisuus
- spontaani erektio
- turvotus, epämukava tunne rinnassa, heikotus (astenia), rintakipu, infuusiokohdan kipu, vilunväristykset
- suurentunut maksaentsyymipitoisuus, veren punasolujen pienentynyt osuus veritilavuudesta, happea kuljettavan valkuaisaineen vähyys veren punasoluissa.

Harvinaiset: saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla tuhannesta:

- sieni-infektio (Aspergillus-infektio), niveltulehdus (bakteeriartriitti), *Haemophilus*-infektio, märkärupi, bakteeriperäinen sukupuolitauti (tippuri)
- ihokasvain (melanooma), luuytimen häiriö
- veren punasolujen hajoaminen (hemolyyysi), solujen kokkaroituminen, veren hyytymistekijöiden poikkeavuudet, veren hyytymisen häiriöt
- kilpirauhasen liikatoimintaan liittyvä tauti (Gravesin tauti)
- poikkeavat unet
- silmä-ärsytys
- mustelmat
- ruoan epätavallinen takaisinvirtaus mahasta, ienkipu
- ihon ja/tai silmänvalkuaisten keltaisuus (ikterus)
- ihon värimuutokset
- suun lihasten supistelu, nivelten turvotus
- kuukautishäiriöt
- infuusiona annetun lääkkeen poikkeava vuotaminen pois verisuonesta, poikkeava tunne infuusiokohdassa, kuumuuden tunne.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan **liitteessä V** luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Solirisin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja injektiopullon etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Alkuperäispakkauksessa olevat Soliris-injektiopullot voidaan poistaa jääkaapista **vain yhden enintään 3 päivän kestoisen jakson ajaksi**. Valmiste on tämän jälkeen säilytettävä jälleen jääkaapissa.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Lääkevalmiste on käytettävä 24 tunnin kuluessa laimentamisen jälkeen.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Soliris sisältää

- Vaikuttava aine on ekulitsumabi (300 mg/30 ml injektiopullossa, mikä vastaa pitoisuutta 10 mg/ml).
 - Muut aineet ovat
 - natriumdivetyfosfaatti
 - dinatriumvetyfosfaatti
 - natriumkloridi
 - polysorbaatti 80 (kasviperäinen).
- Liuotin: injektionesteisiin käytettävä vesi
- Soliris sisältää natriumia ja polysorbaatti 80:tä. Ks. kohta 2.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Soliris on infuusiokonsentraatti, liuosta varten (30 ml injektiopullossa – pakkauskoko: 1 injektiopullo). Soliris on kirkas ja väritön liuos.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

Almac Pharma Services
22 Seagoe Industrial Estate
Craigavon BT63 5QD
Iso-Britannia

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

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.
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

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <https://www.ema.europa.eu>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisia sairauksia ja niiden hoitoja käsitteleville verkkosivuille.

Käyttöohjeet terveydenhuollon ammattilaisille

Solirisin käsittely

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

1- Miten Soliris toimitetaan?

Jokainen Soliris-injektiopullo sisältää 300 mg vaikuttavaa ainetta 30 ml:ssa valmisteliuosta.

2- Ennen antamista

Valmiste on sekoitettava ja laimennettava hyvän käytännön ohjeita noudattaen ja etenkin aseptisuus huomioon ottaen.

Pätevän terveydenhoitoalan ammattilaisen tulee valmistella Soliris antamista varten käyttäen aseptista tekniikkaa.

- Tarkista Soliris silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta.
- Vedä tarvittava määrä Soliris-valmistetta injektiopullostani steriilillä ruiskulla.
- Siirrä suositeltu annos infuusiopussiin.
- Laimenna Soliris lisäämällä asianmukainen määrä laimennusainetta infuusiopussiin niin, että lopullinen pitoisuus on 5 mg/ml (alkuperäinen pitoisuus jaettuna kahdella). Käytä 300 mg:n annoksissa 30 ml Solirista (10 mg/ml) ja lisää 30 ml laimennusainetta. Käytä 600 mg:n annoksissa 60 ml Solirista ja lisää 60 ml laimennusainetta. Käytä 900 mg:n annoksiin 90 ml Solirista ja lisää 90 ml laimennusainetta. Käytä 1 200 mg:n annoksissa 120 ml Solirista ja lisää 120 ml laimennusainetta. Pitoisuuteen 5 mg/ml laimennetun Soliris-liuoksen lopullinen määrä on 60 ml 300 mg:n annoksissa, 120 ml 600 mg annoksissa, 180 ml 900 mg annoksissa tai 240 ml 1 200 mg:n annoksissa.
- Laimennusaineet ovat 9 mg/ml natriumkloridi-injektioneste (0,9 %), 4,5 mg/ml natriumkloridi-injektioneste (0,45 %) tai 5-prosenttinen dekstroosi vedessä.
- Ravista laimennetun Soliris-liuoksen sisältävää infuusiopussia varovasti, jotta lääkevalmiste ja laimenne sekoittuvat hyvin.
- Laimennetun liuoksen tulee antaa lämmetä huoneenlämpöiseksi (18–25 °C) altistamalla se ympäristön ilmalle, ennen kuin liuos annetaan potilaalle.
- Laimennettua liuosta ei saa kuumentaa mikroaaltouunissa tai millään muulla lämmönlähteellä kuin ympäristön huoneenlämpöä hyödyntäen.
- Hävitä käyttämätön injektiopulloon jäänyt lääkevalmiste
- Laimennettua Soliris-liuosta voidaan säilyttää 2–8 °C:n lämpötilassa enintään 24 tunnin ajan ennen antamista.

3- Antotapa

- Älä anna Solirista nopeana tai hitaana bolusinjektiona laskimoon.
- Solirisin saa antaa vain laskimonsisäisenä infuusiona.
- Laimennettu Soliris-liuos tulee antaa aikuisille 25–45 minuuttia (35 minuuttia ± 10 minuuttia) kestäväenä ja alle 18-vuotiaille pediatrialle potilaille 1–4 tuntia kestäväenä laskimonsisäisenä infuusiona painovoimalla toimivalla nesteensiirtolaitteella, ruiskutyypisellä pumpulla tai infuusiopumpulla. Laimennettua Soliris-liuosta ei tarvitse suojata valolta potilaalle antamisen aikana.

Potilasta tulee seurata yhden tunnin ajan infuusion jälkeen. Jos haittavaikutuksia ilmenee Soliris-hoidon antamisen aikana, infuusionopeutta voidaan hidastaa tai infuusio voidaan keskeyttää lääkärin harkinnan mukaan. Jos infuusionopeutta hidastetaan, infuusion kokonaisaika ei saa ylittää aikuisilla kahta tuntia eikä alle 18-vuotiailla pediatrialla potilailla neljää tuntia.

4- Erityiset käsittelyä ja säilytystä koskevat tiedot

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Ei saa jäätyä. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Alkuperäispakkauksessa olevat Soliris-injektiopullot voidaan poistaa jääkaapista **vain yhden enintään 3 päivän kestoisen jakson ajaksi**. Valmiste on tämän jälkeen säilytettävä jälleen jääkaapissa.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja injektiopullon etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.