

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Soliris 300 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Az ekulizumab egy humanizált monoklonális IgG_{2/4κ} antitest, amelyet rekombináns DNS-technológia segítségével az NS0 sejtvonal termel.

300 mg ekulizumab 30 ml-es injekciós üvegenként (10 mg/ml).

Hígítást követően az infundálandó oldat végső koncentrációja 5 mg/ml.

Ismert hatású segédanyagok: nátrium (5 mmol injekciós üvegenként), poliszorbát 80 (6,6 mg injekciós üvegenként).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz.

Áttetsző, színtelen oldat, pH-értéke 7,0 és ozmolalitása megközelítőleg 290–310 mOsm/kg.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Soliris az alábbi állapotokban szenvedő felnőttek és gyermekek kezelésére javallott:

- Paroxysmalis nocturnalis haemoglobinuria (PNH).
Klinikai hasznót olyan hemolízises betegek esetén igazoltak, akiknél a klinikai tünet(ek) magas betegségaktivitást jelez(tek), attól függetlenül, hogy a beteg kórtörténetében szerepelt-e transzfúzió (lásd 5.1 pont).
- Atípusos haemolyticus uraemiás szindróma (aHUS) (lásd 5.1 pont).
- Refrakter generalizált myasthenia gravis (gMG) anti-acetilcolin-receptor (AChR) antitest pozitív, 6 éves és ennél idősebb betegeknél (lásd 5.1 pont).

A Soliris az alábbi állapotokban szenvedő felnőttek kezelésére javallott:

- Neuromyelitis optica spektrumbetegség (NMOSD) olyan betegeknél, akiknél az anti-aquaporin-4 (AQP4) antitest vizsgálati eredménye pozitív, és a betegség lefolyását relapszusok jellemzik (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Soliris-t csak egészségügyi szakember adhatja be, olyan orvos felügyelete mellett, aki kellő tapasztalattal rendelkezik hematológiai, vese-, neuromuscularis vagy neurológiai-gyulladásos betegségekben szenvedő betegek kezelésében.

Azoknál a betegeknél, akik a kórházban beadott infúziót jól tolerálták, megfontolható az infúzió otthoni alkalmazása. Az infúzió otthoni beadásával kapcsolatos döntést egy betegre vonatkozóan a kezelőorvos értékelése és ajánlása alapján kell meghozni. Az otthoni infúziót szakképzett egészségügyi szakember adhatja be.

Adagolás

Paroxysmalis nocturnalis haemoglobinuria (PNH) felnőtteknél

PNH esetében az adagolási rend felnőtt (18 éves vagy idősebb) betegeknél egy 4-hetes kezdeti szakaszból, valamint egy ezután következő fenntartó szakaszból áll:

- Kezdeti szakasz: az első 4 hétben hetente 600 mg Soliris 25-45 perces (35 perc $\pm$ 10 perc) intravénás infúzióban beadva.
- Fenntartó szakasz: 900 mg Soliris 25-45 perces (35 perc $\pm$ 10 perc) intravénás infúzióban az ötödik héten beadva, majd 900 mg Soliris 25-45 perces (35 perc $\pm$ 10 perc) intravénás infúzióban 14 $\pm$ 2 naponként beadva (lásd 5.1 pont).

Atípusos haemolyticus uraemiás szindróma (aHUS), refrakter generalizált myasthenia gravis (gMG) és neuromyelitis optica spektrumbetegség (NMOSD) felnőtteknél

Az aHUS-ban, a refrakter gMG-ban és a NMOSD-ben az adagolási rend felnőtt betegek (18 éven felüliek) esetében egy 4 hetes kezdeti szakaszból, majd az ezt követő fenntartó szakaszból áll.

- Kezdeti szakasz: 900 mg Soliris 25-45 perces (35 perc $\pm$ 10 perc) intravénás infúzióban beadva minden héten az első 4 héten át
- Fenntartó szakasz: 1200 mg Soliris 25-45 perces (35 perc $\pm$ 10 perc) intravénás infúzióban az ötödik héten beadva, majd ezt követően 1200 mg Soliris 25-45 perces (35 perc $\pm$ 10 perc) intravénás infúzióban 14 $\pm$ 2 naponta beadva (lásd 5.1 pont).

Refrakter gMG

A rendelkezésre álló adatok arra utalnak, hogy klinikai válasz általában 12 hetes Soliris-kezeléssel érhető el. Azoknál a betegeknél, akiknél 12 hét elteltével nem mutatkoznak a terápiás előny jelei, megfontolandó a terápia abbahagyása.

Gyermekek és serdülők PNH-ban, aHUS-ban vagy refrakter gMG-ban:

A PNH-ban, aHUS-ban vagy refrakter gMG-ban szenvedő, 40 kg vagy afeletti testtömegű gyermek- és serdülőkorú betegeket a megfelelő, felnőttek számára készült adagolási javaslat szerint kell kezelni.

A PNH-ban, aHUS-ban és refrakter gMG-ban szenvedő, 40 kg-nál alacsonyabb testtömegű gyermek- és serdülőkorú betegek esetében a Soliris adagolási rendje az alábbiakból áll:

A beteg testtömege	Kezdeti szakasz	Fenntartó szakasz
30-tól <40 kg-ig	600 mg hetente az első 2 héten	900 mg a harmadik héten, majd 900 mg minden második héten
20-tól <30 kg-ig	600 mg hetente az első 2 héten	600 mg a harmadik héten, majd 600 mg minden második héten
10-től <20 kg-ig	600 mg egyszeri dózis az 1. héten	300 mg a második héten, majd 300 mg minden második héten
5-től <10 kg-ig	300 mg egyszeri dózis az 1. héten	300 mg a második héten, majd 300 mg minden harmadik héten

A Soliris-t 40 kg-nál alacsonyabb testtömegű, PNH-ban vagy refrakter gMG-ban szenvedő betegek esetében nem vizsgálták. A Soliris PNH-ban vagy refrakter gMG-ban szenvedő és 40 kg-nál alacsonyabb testtömegű gyermek- és serdülőkorú betegeknél alkalmazandó adagolása megegyezik az aHUS-ban szenvedő gyermek- és serdülőkorú betegeknél alkalmazandó testtömeg alapú adagolási ajánlással. A Soliris-szal kezelt, aHUS-ban, PNH-ban szenvedő betegek körében rendelkezésre álló farmakokinetikai (PK)/farmakodinámiás (PD) adatok alapján ez a testtömeg alapú adagolási rend gyermek- és serdülőkorú betegeknél várhatóan a felnőtt betegeknél tapasztalt hatásossági és biztonságossági profilhoz hasonló eredményez. A 40 kg-nál alacsonyabb testtömegű refrakter gMG-ban szenvedő betegeknél ez a testtömeg alapú adagolási rend várhatóan szintén a felnőtt betegeknél tapasztalt hatásossági és biztonságossági profilhoz hasonló eredményez.

A Soliris kiegészítő adagolására van szükség egyidejű plasmapheresis (PP), plazmacsere (PE) vagy friss fagyasztott plazma infúziója (PI) alkalmazása esetén az alábbiak szerint:

A plazmaintervenció típusa	A legutóbbi Soliris-dózis	Kiegészítő Soliris-dózis minden egyes PP/PE/PI alkalmazásával	A kiegészítő Soliris-dózis időzítése
Plasmapheresis vagy plazmacsere	300 mg	300 mg minden egyes plasmapheresis vagy plazmacsere alkalmazásával	Minden egyes plasmapheresis vagy plazmacsere után 60 percen belül
	≥600 mg	600 mg minden egyes plasmapheresis vagy plazmacsere alkalmazásával	
Friss fagyasztott plazmainfúzió	≥300 mg	300 mg friss fagyasztott plazma infúzióként	Minden egyes friss fagyasztott plazma infúzió beadása előtt 60 perccel

Rövidítések: PP/PE/PI = plasmapheresis/plazmacsere/plazmainfúzió

Kiegészítő Soliris-dózis szükséges egyidejű intravénás immunglobulin (IVIg) kezelés esetén az alábbiak szerint (lásd a 4.5 pontot is):

Legutóbbi Soliris-dózis	Kiegészítő Soliris-dózis	A kiegészítő Soliris-dózis időzítése
≥ 900 mg	600 mg IVIg ciklusonként	Az IVIg ciklus után a lehető leghamarabb
≤ 600 mg	300 mg IVIg ciklusonként	

Rövidítések: IVIg = intravénás immunglobulin

A kezelés ellenőrzése

Az aHUS-ban szenvedő betegeknél ellenőrizni kell a thromboticus microangiopathia (TMA) jeleit és tüneteit (lásd 4.4 pont: Az aHUS laboratóriumi ellenőrzése).

A Soliris-kezelést a beteg élete végig javasolt folytatni, kivéve, ha a Soliris-kezelés befejezése orvosiilag indokolt (lásd 4.4 pont).

Idősek

A Soliris 65 éves és ennél idősebb betegeknek is adható. Nincsenek arra vonatkozó adatok, hogy az idősebb betegek kezelésekor különleges óvintézkedésekre van-e szükség – bár a Soliris e betegcsoportnál végzett alkalmazásával kapcsolatos tapasztalatok egyelőre korlátozottak.

Veseelégtelenség

Veseelégtelenségben szenvedő betegeknél nincs szükség az adag módosítására (lásd 5.1 pont).

Májelégtelenség

A Soliris biztonságosságát és hatásosságát nem vizsgálták májelégtelenségben szenvedő betegeknél.

Gyermekek és serdülők

A Soliris biztonságosságát és hatásosságát refrakter gMG-ban szenvedő 6 évnél fiatalabb gyermekeknél nem igazolták.

A Soliris biztonságosságát és hatásosságát NMOSD-ban szenvedő 18 évnél fiatalabb gyermekeknél és serdülőknél nem igazolták.

Az alkalmazás módja

Intravénás lökés vagy bolus injekcióban nem adható. A Soliris kizárólag a későbbiekben leírt intravénás infúzió formájában alkalmazható.

A gyógyszer alkalmazás előtti hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

A Soliris hígított oldatát felnőtteknek 25-45 perces (35 perc $\pm$ 10 perc), 18 év alatti gyermekgyógyászati betegeknek pedig 1-4 órás intravénás infúzióval kell beadni, a gravitáció elvén működő infúzióval, fecskendő pumpával vagy infúziós pumpával. A betegnek történő beadás során a Soliris hígított oldatát nem szükséges a fénytől védeni.

A betegeket az infúziót követő egy órában megfigyelés alatt kell tartani. Ha a Soliris alkalmazása alatt valamilyen nemkívánatos esemény alakul ki, az infúzió adása az orvos megítélése alapján lassítható vagy leállítható. Ha az infúzió adását lassítják, az infúzió beadásának teljes ideje nem haladhatja meg a két órát felnőttek, illetve a négy órát 18 év alatti gyermek- és serdülőkorú betegek esetében.

Az infúziók otthoni alkalmazását alátámasztó biztonságossági adatok korlátozottak. Az otthoni környezetben további óvintézkedések javasoltak, mint például az infúziós reakciók vagy az anafilaxia kezelésére szükséges sürgősségi ellátás rendelkezésre állása. Az infúziós reakciókat az alkalmazási előírás 4.4 és 4.8 pontjai írják le.

4.3 Ellenjavallatok

Az ekulizumabbal, az egéreredetű fehérjékkel vagy a készítmény 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

A Soliris-kezelést tilos megkezdeni azoknál a betegeknél (lásd 4.4 pont):

- akiknél megoldatlan *Neisseria meningitidis* fertőzés áll fenn;
- akik jelenleg nincsenek beoltva *Neisseria meningitidis* ellen, kivéve ha megfelelő antibiotikummal folytatott profilaktikus kezelésben részesültek a vakcinációt követő 2 héten át.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Nem várható, hogy a Soliris befolyásolja a PNH-ban szenvedő betegek anaemiájának aplasticus komponensét.

Meningococcus-fertőzés

Hatásmechanizmusából adódóan a Soliris növeli a beteg érzékenységet meningococcus (*Neisseria meningitidis*) fertőzéssel szemben. Meningococcus betegséget bármilyen szerocsoport okozhat. A fertőzés kockázatának csökkentése érdekében minden beteget vakcinálni kell legalább 2 héttel a Soliris alkalmazása előtt, kivéve, ha a Soliris-terápia elhalasztásának kockázata felülmúlja a meningococcus-fertőzés kialakulásának kockázatát. Azoknak a betegeknél, akik a tetraavalens meningococcus elleni oltás után kevesebb, mint 2 héttel kezdik meg a Soliris-kezelést, az oltás után 2 hétig megfelelő prophylacticus antibiotikum-kezelést kell kapniuk. A meningococcus gyakori patogén szerotípusai által okozott fertőzések megelőzésére az összes rendelkezésre álló szerotípus, köztük az A, C, Y, W135 és B elleni vakcinák ajánlottak. A betegek oltását, illetve újraoltását az aktuálisan érvényes nemzeti vakcinálási irányelveknek megfelelően kell végezni.

Az oltás tovább fokozhatja a komplementaktivációt. Ennek következtében a komplement-mediált betegségekben, köztük a PNH-ban, az aHUS-ban, a refrakter gMG-ban és a NMOSD-ben szenvedő betegek az alapbetegségük okozta panaszok és tünetek fokozódását tapasztalhatják, például haemolysist (PNH), TMA-t (aHUS), a MG exacerbációját (refrakter gMG) vagy relapszust (NMOSD). Ezért az ajánlott vakcináció után szorosan ellenőrizni kell a betegeknél a betegség tüneteit.

A vakcinálás nem feltétlenül elegendő a meningococcus-fertőzés megelőzéséhez. Az antibakteriális szerek helyes alkalmazásáról szóló hivatalos útmutatókat figyelembe kell venni. Súlyos vagy halálos meningococcus-fertőzésekről számoltak be Soliris-szal kezelt betegeknél. Soliris-szal kezelt

betegeknél a meningococcus fertőzések gyakori megnyilvánulási formája a sepsis (lásd 4.8 pont). A meningococcus fertőzés korai jeleinek észlelése érdekében minden beteg állapotát nyomon kell követni, a fertőzés gyanúja esetén a beteget azonnal meg kell vizsgálni, és szükség szerint megfelelő antibiotikumokkal kell kezelni. A betegeket tájékoztatni kell ezekről a jelekről és tünetekről, valamint az azonnali orvosi segítség kérésének lépéseiről. Az orvosoknak meg kell beszélniük a betegekkel a Soliris-kezelés előnyeit és kockázatait, és el kell látniuk őket egy betegeknek szóló útmutatóval és egy betegkártyával (a leírást lásd a Betegtájékoztatóban).

Egyéb szisztémás fertőzések

Hatásmechanizmusa miatt a Soliris-kezelést az aktív szisztémás fertőzésekben szenvedő betegeknél körültekintően kell alkalmazni. A betegek hajlamosabbak lehetnek fertőzésekre, különösen a *Neisseria* és a tokos baktériumok által okozott fertőzésekre. *Neisseria* speciesek (a *Neisseria meningitidis* kivételével) által okozott súlyos fertőzésekről, köztük disszeminált gonococcus fertőzésekről számoltak be. A betegeket tájékoztatni kell a Betegtájékoztató alapján, hogy tudatában legyenek a súlyos fertőzések lehetőségének, valamint ismerjék azok jeleit és tüneteit. Az orvosoknak fel kell hívniuk a betegek figyelmét a gonorrhoea megelőzésére.

Infúziós reakciók

A Soliris beadása infúziós reakciókat vagy immunogenitást válthat ki, ami allergiás vagy túlérzékenységi reakciókat eredményezhet (beleértve az anafilaxiát). A klinikai vizsgálatokban egy (0,9%) refrakter gMG-betegnél fordult elő olyan infúziós reakció, ami miatt a Soliris adását meg kellett szakítani. A gyermek- és serdülőkorú PNH, aHUS, refrakter gMG vagy a NMOSD betegek egyikénél sem jelentkezett olyan infúziós reakció, amely a Soliris adásának megszakítását tette volna szükségessé. A Soliris adását minden olyan betegnél meg kell szakítani, akinél súlyos infúziós reakció alakul ki, és a beteget megfelelő orvosi kezelésben kell részesíteni.

Immunogenitás

Ritkán az összes klinikai vizsgálatban antitestválaszt figyeltek meg a Soliris-szal kezelt betegeknél. A PNH-ban végzett placebokontrollos vizsgálatok során alacsony antitestválaszról számoltak be, amelynek gyakorisága (3,4%) hasonló volt a placebo mellett megfigyelthez (4,8%). Soliris-szal kezelt, aHUS-ban szenvedő betegeknél 3/100 (3%) arányban mutattak ki Soliris elleni antitesteket elektrokemilumineszcenciás hídképző vizsgálattal („ECL bridging format assay”). Az aHUS-ban szenvedő betegek közül 1/100 (1%) esetében észleltek gyenge pozitív neutralizáló antitest-értékeket.

Egy refrakter gMG-ban végzett placebokontrollos vizsgálatban a Soliris-szal kezelt betegek egyike sem (0/62) mutatott gyógyszer elleni antitest választ a 26 hetes aktív kezelés alatt, míg egy kiterjesztett refrakter gMG-vizsgálatban összesen 3/117 (2,6%) volt ADA-pozitív bármelyik kiindulás utáni viziten. A pozitív ADA-eredmények átmenetieknek tűntek, mivel a későbbi viziteken nem figyeltek meg pozitív titereket és ezeknél a betegeknél klinikai tünetek sem utaltak a pozitív ADA-titerek hatására.

Egy NMOSD javallatban végzett placebokontrollos vizsgálatban 2/95 (2,1%) Soliris-szal kezelt betegnél tapasztaltak gyógyszer elleni antitest választ a vizsgálat kezdetét követően. Mindkét beteg negatív volt a neutralizáló antitestekre. A pozitív ADA mintákban alacsony volt a titer, és csak átmenetileg volt kimutatható. Az antitestek termelődése, illetve a klinikai válasz vagy a mellékhatások között nem figyeltek meg összefüggést.

Immunizálás

A Soliris-kezelés megkezdése előtt ajánlott, hogy a PNH-ban, aHUS-ban, refrakter gMG-ban és NMOSD-ben szenvedő betegeknél az alkalmazandó immunizálási iránymutatásoknak megfelelően kezdjék meg az immunizálást. Ezen felül minden beteget vakcinálni kell meningococcus-fertőzés ellen legalább 2 héttel a Soliris alkalmazása előtt, kivéve, ha a Soliris-terápia elhalasztásának kockázata felülmúlja a meningococcus-fertőzés kialakulásának kockázatát. Azoknak a betegeknek, akik tetraavalens meningococcus elleni oltás után kevesebb, mint 2 héttel kezdik meg a Soliris-kezelést, az

oltás után legalább 2 héten át megfelelő profilaktikus antibiotikum-kezelésben kell részesülniük. A meningococcus gyakori patogén szerotípusai által okozott fertőzések megelőzésére az összes rendelkezésre álló szerotípus, köztük az A, C, Y, W135 és B elleni vakcinák ajánlottak. A betegek oltását, illetve újraoltását az aktuálisan érvényes nemzeti vakcinálási irányelveknek megfelelően kell végezni (lásd Meningococcus-fertőzés).

A 18 évnél fiatalabb betegeket be kell oltani *Haemophilus influenzae* és pneumococcus okozta fertőzés ellen, és minden egyes korcsoportban szigorúan be kell tartani az országos védőoltási ajánlásokat.

Az oltás tovább fokozhatja a komplementaktivációt. Ennek következtében a komplement-mediált betegségekben, köztük a PNH-ban, az aHUS-ban, a refrakter gMG-ban és a NMOSD-ben szenvedő betegek az alapbetegségük okozta panaszok és tünetek fokozódását tapasztalhatják, például haemolysist (PNH), TMA-t (aHUS), a MG exacerbációját (refrakter gMG) vagy relapszust (NMOSD). Ezért az ajánlott vakcináció után szorosan ellenőrizni kell a betegeknél a betegség tüneteit.

Antikoaguláns kezelés

A Soliris-kezelés nem befolyásolja az antikoaguláns kezelést.

Immunszuppresszív és antikolinészteráz terápiák

Refrakter gMG

Az immunszuppresszív és antikolinészteráz terápiák csökkentésekor vagy leállításakor szorosan ellenőrizni kell a betegeket a betegség exacerbációjának jelei tekintetében.

Neuromyelitis optica spektrumbetegség

Az immunszuppresszív terápia csökkentésekor vagy abbahagyásakor szorosan monitorozni kell a betegeknél a NMOSD esetleges relapszusára jellemző panaszok és tünetek előfordulását.

A PNH laboratóriumi ellenőrzése

A PNH-ban szenvedő betegeket monitorozni kell az intravasculáris hemolízis jelei és tünetei tekintetében, beleértve a szérum laktát-dehidrogenáz (LDH) szintjét. A Soliris-kezelés alatt álló PNH betegeknél az LDH-szintjének mérésével az intravasculáris hemolízis kialakulását nyomon kell követni, és a fenntartó szakaszban szükség lehet a 14 ± 2 naponta végzett ajánlott adagolási rendben alkalmazott adag módosítására (legfeljebb 12 naponta).

Az aHUS laboratóriumi ellenőrzése

A Soliris-kezelés alatt álló, aHUS-ban szenvedő betegeknél ellenőrizni kell a thromboticus microangiopathia esetleges kialakulását a thrombocytaszám, a szérum LDH-szint és a szérum kreatininszint mérésével, és a fenntartó szakaszban szükség lehet a 14 ± 2 napos ajánlott adagolási rend módosítására (legfeljebb 12 naponta).

A kezelés megszakítása PNH-ban szenvedő betegek esetében

Amennyiben a PNH-ban szenvedő beteg megszakítja a Soliris-kezelést, akkor szorosan ellenőrizni kell, hogy jelentkeznek-e súlyos intravasculáris hemolízis jelei és tünetei. Súlyos fokú hemolízist jelent, ha a szérum LDH-szintje meghaladja a kezelés előttit, valamint ha a következők bármelyike fennáll: a PNH klón méretének 25%-ot meghaladó abszolút mértékű csökkenése (a transzfúzió okozta hígítás hiányában) egy hét vagy rövidebb idő alatt; <5 g/dl hemoglobinszint vagy annak >4 g/dl mértékű meghaladó csökkenése egy hét vagy rövidebb idő alatt; angina pectoris; a mentális státusz változása; a szérum kreatininszint 50%-os emelkedése; illetve trombózis. Minden Soliris-kezelést befejező beteget legalább 8 héten át ellenőrizni kell, hogy jelentkezik-e súlyos fokú hemolízis vagy más reakció.

Ha a Soliris-kezelés megszakítása után súlyos hemolízis jelentkezik, a következő eljárások/kezelések alkalmazása megfontolandó: transzfúzió (vvt-szuszpénzióval) vagy vércsere, ha flow-citometriával mérve a PNH vvt-ek aránya az összes vvt-hez képest >50%; véralvadásgátlás; kortikoszteroidok; illetve a Soliris-kezelés visszaállítása. A PNH-ra vonatkozó klinikai vizsgálatokban 16 betegnél szakították meg a Soliris-kezelést. Súlyos hemolízist nem figyeltek meg.

A kezelés megszakítása aHUS-ban szenvedő betegek esetében

Néhány betegnél thromboticus microangiopathia (TMA) szövődményeit figyelték meg a Soliris-kezelés abbahagyása után már 4 héttel és legfeljebb a 127. hétig. A kezelés abbahagyását csak akkor kell megfontolni, ha az orvosilag indokolt.

Az aHUS klinikai vizsgálatokban 61 beteg (21 gyermekkori beteg) hagyta abba a Soliris-kezelést; a medián utánkövetési idő 24 hét volt. A kezelés abbahagyása után 12 betegnél 15 súlyos thromboticus microangiopathiás (TMA) szövődményt figyeltek meg, valamint 2 súlyos TMA szövődmény lépett fel további 2 olyan betegnél, akik a Soliris engedélyezett adagolási rendjétől eltérő, csökkentett adagban kapták a Soliris-t (lásd 4.2 pont). A súlyos TMA szövődmények fellépése a betegeknél független volt attól, hogy rendelkeztek-e azonosított genetikai mutációval, nagy kockázatú polimorfizmussal vagy autoantitesttel. Ezeknél a betegeknél további súlyos egészségügyi szövődmények léptek fel, köztük a veseműködés súlyos fokú romlása, a betegséggel összefüggésben történt hospitalizáció, valamint progresszió dialízist igénylő végstádiumú vesebetegségig. Egy betegnél jelentkezett progresszió végstádiumú vesebetegségig annak ellenére, hogy leállítását követően a Soliris alkalmazását újakezdték.

Amennyiben egy aHUS-ban szenvedő beteg abbahagyja a Soliris-kezelést, a betegnél szorosan ellenőrizni kell a súlyos thromboticus microangiopathiás szövődmények okozta panaszokat és tüneteket. Az aHUS-ban szenvedő betegeknél a Soliris-kezelés leállítását követően nem feltétlenül elégséges a beteg ellenőrzése a súlyos thromboticus microangiopathiás szövődmények előrejelzésére vagy megelőzésére.

A kezelés abbahagyása után kialakuló súlyos thromboticus microangiopathiás szövődmények az alábbiak szerint határozhatók meg: (i) az alábbi értékek közül bármelyik kettő észlelése vagy bármely egy érték ismételt észlelése: a trombocytaszám legalább 25%-os vagy nagyobb mértékű csökkenése a Soliris-kezelés kezdetén fennálló vagy a kezelés során észlelt maximális trombocytaszámhoz képest; a szérum kreatininszint 25%-os vagy nagyobb mértékű emelkedése a Soliris-kezelés kezdetén fennálló vagy a kezelés során észlelt minimális szinthez képest; vagy a szérum LDH-szint 25%-os vagy nagyobb mértékű emelkedése a Soliris-kezelés kezdetén fennálló vagy a kezelés során észlelt minimális szinthez képest; illetve (ii) a következők bármelyike: a mentális állapotban bekövetkező változás vagy görcsrohamok; angina vagy dyspnoe; vagy thrombosis.

Ha a Soliris-kezelés abbahagyása után súlyos thromboticus microangiopathiás szövődmények jelentkeznek, meg kell fontolni a Soliris-kezelés újakezdését, PE/PI-vel végzett támogató kezelést vagy megfelelő szervspecifikus támogató intézkedéseket, beleértve a veseműködés támogatását dialízissel, a légzés támogatását gépi lélegeztetéssel vagy az antikoaguláns kezelést.

A kezelés leállítása refrakter gMG esetén

A Soliris refrakter gMG kezelésére történő alkalmazását csak krónikus alkalmazás mellett vizsgálták. Azoknál a betegeknél, akik abbahagyják a Soliris-kezelést, gondosan ellenőrizni kell a betegség exacerbációjára utaló tünetek és panaszok esetleges előfordulását.

A kezelés leállítása NMOSD esetén

A NMOSD kezelésében a Soliris-nak csak a krónikus alkalmazását vizsgálták, és a Soliris leállításának hatását nem jellemezték. Azoknál a betegeknél, akiknél leállítják a Soliris-kezelést, gondosan monitorozni kell a NMOSD esetleges relapszusára jellemző panaszok és tünetek előfordulását.

Oktatási anyagok

A Soliris-t felírni szándékozó valamennyi orvos köteles gondoskodni arról, hogy megismerje az egészségügyi szakembereknek szóló útmutatót. Az orvosoknak meg kell beszélniük a Soliris-kezelés előnyeit és kockázatait a betegekkel, és át kell adniuk számukra egy betegeknek szóló útmutatót és egy betegkártyát.

A betegeket utasítani kell, hogy amennyiben láz, lázzal kísért fejfájás és/vagy tarkómerevség vagy fényérzékenység lép fel, azonnal forduljanak orvoshoz, mert ezek a jelek meningococcus okozta fertőzésre utalhatnak.

Ismert hatású segédanyagok

Nátrium

A 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval hígított gyógyszer 0,88 g nátriumot tartalmaz 240 ml-enként a maximális dózis esetén, ami megfelel a WHO által ajánlott maximális napi 2 g nátriumbevitel 44,0%-ának felnőtteknél.

A 4,5 mg/ml (0,45%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval hígított gyógyszer 0,67 g nátriumot tartalmaz 240 ml-enként a maximális dózis esetén, ami megfelel a WHO által ajánlott maximális napi 2 g nátriumbevitel 33,5%-ának felnőtteknél.

Poliszorbát 80

Ez a gyógyszer 6,6 mg poliszorbát 80-at tartalmaz injekciós üvegenként (30 ml-es injekciós üveg), ami felnőtteknél és 10 kg-nál nagyobb testtömegű gyermekeknél és serdülőknél a maximális dózishoz legfeljebb 0,66 mg/ttkg-nak, 5–10 kg testtömegű gyermekeknél pedig legfeljebb 1,32 mg/ttkg-nak felel meg. A poliszorbátok allergiás reakciókat okozhatnak.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek. A rituximab komplementfüggő citotoxicitására kifejtett lehetséges gátló hatása alapján az ekulizumab csökkentheti a rituximab várt farmakodinámiai hatásait.

A plazmacseréről (PE), a plasmapheresisről (PP), a friss fagyasztott plazmainfúzióról (PI) és az intravénás immunglobulin (IVIg) kezelésről kimutatták, hogy csökkentik az ekulizumab szérumszintjeit. Ilyen körülmények között kiegészítő ekulizumab-dózis alkalmazása szükséges. Egyidejű PE, PP, PI vagy IVIg-kezelésre vonatkozó útmutatásért lásd a 4.2 pontot.

Ekulizumab és intravénás immunglobulin (IVIg) együttes alkalmazása az ekulizumab hatásosságát csökkentheti. Az ekulizumab hatásosságának csökkenését gondosan monitorozni kell.

Ekulizumab és neonatális Fc-receptor (FcRn) gátlók egyidejű alkalmazása csökkentheti a szisztémás expozíciókat és az ekulizumab hatásosságát. Az ekulizumab hatásosságának csökkenését gondosan monitorozni kell.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes korú nők esetében megfelelő fogamzásgátlás alkalmazása mérlegelendő a terhesség megelőzésére az ekulizumab-kezelés utolsó adagját követően legalább 5 hónapon át.

Terhesség

Ekulizumabbal kezelt terhes nők esetében megfelelően kontrollált vizsgálatok nem állnak rendelkezésre. Az ekulizumab terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében rendelkezésre álló korlátozott mennyiségű információ (kevesebb, mint 300 terhességi vizsgálati eredmény) azt igazolja, hogy az ekulizumabnak nincs malformatív vagy föto/neonatális toxikus hatása. Ugyanakkor a jól kontrollált vizsgálatok hiánya miatt ez a kérdés továbbra sem tisztázott. Ezért terhes nőknél az

ekulizumabbal végzett kezelés megkezdése előtt és alatt egyéni kockázat/előny elemzés elvégzése javasolt. Amennyiben a terhesség alatt ilyen kezelést tartanak szükségesnek, az anya és a magzat állapotának szoros monitorozása javasolt a helyi irányelveknek megfelelően.

Az ekulizumabbal reprodukciós állatkísérleteket nem végeztek (lásd 5.3 pont).

Ismert, hogy a humán IgG átjut a humán placenta gáton, így az ekulizumab potenciálisan terminális komplement-gátlást okozhat a magzati keringésben. Ezért a Soliris-t a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni, csak akkor, ha erre egyértelműen szükség van.

Szoptatás

A szoptatott újszülöttre/csecsemőre kifejtett hatás nem várható, mivel a rendelkezésre álló korlátozott mennyiségű adat arra utal, hogy az ekulizumab nem választódik ki a humán anyatejbe. Ugyanakkor a rendelkezésre álló adatok korlátozottsága miatt a szoptatás fejlődésre és egészségre kifejtett előnyös hatásai mellett az anya ekulizumab-kezelésének klinikai szükségességét, valamint a szoptatott csecsemőnél az ekulizumab alkalmazásából vagy az anya alapteregségéből eredő lehetséges nemkívánatos hatásokat is mérlegelni kell.

Termékenység

Az ekulizumabbal a termékenységre vonatkozóan nem végeztek specifikus vizsgálatokat.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Soliris nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A biztonságosságot alátámasztó adatok 33 klinikai vizsgálatból származnak, amelyekbe komplement-mediált betegségekben szenvedő betegpopulációból, beleértve a PNH-t, aHUS-t, refrakter gMG-t és NMOSD-t is, 1555 ekulizumabbal kezelt beteget vontak be. A leggyakoribb mellékhatás a fejfájás (legtöbbször az adagolás kezdeti szakaszában fordult elő) volt, és a súlyosabb mellékhatás a meningococcus-fertőzés volt.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

Az 1. táblázat tartalmazza a spontán jelentésekből származó és az ekulizumabbal végzett befejezett klinikai vizsgálatok, köztük a PNH-, aHUS-, refrakter gMG- és NMOSD-vizsgálatok során észlelt mellékhatásokat. Az ekulizumab alkalmazása mellett észlelt nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - \leq 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), illetve nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg) gyakoriságú mellékhatások felsorolása szervrendszerenként osztályozva és az alkalmazandó kifejezések használatával történt. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

1. táblázat: Az ekulizumabbal végzett klinikai vizsgálatokba bevont, PNH-ban, aHUS-ban, refrakter gMG-ban és NMOSD-ben szenvedő betegeknél, valamint a forgalomba hozatal utáni alkalmazás kapcsán jelentett mellékhatások

MedDRA Szervrendszer	Nagyon gyakori (≥1/10)	Gyakori (≥1/100 – <1/10)	Nem gyakori (≥1/1000 – <1/100)	Ritka (≥1/10 000 – <1/1000)	Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések		pneumonia, felső légúti fertőzés, bronchitis, nasopharyngitis, húgyúti fertőzés, ajakherpesz	meningococcus fertőzés ^b , sepsis, septicus sokk, peritonitis, alsó légúti fertőzés, gombás fertőzés, vírusfertőzés, abscessus ^a , cellulitis, influenza, gastrointestinalis fertőzés, cystitis, fertőzés, sinusitis, gingivitis	aspergillus-fertőzés ^c , bakteriális arthritis ^c , urogenitalis gonococcus-fertőzés, <i>Haemophilus</i> fertőzés, impetigo	
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)				melanoma malignum, myelodysplasiás szindróma	
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek		leukopenia, anaemia	thrombocytopenia, lymphopenia	haemolysis*, kóros véralvadási faktor, vörösvértest-agglutináció, coagulopathia	
Immunrendszeri betegségek és tünetek			anaphylaxiás reakció, túlérzékenység		
Endokrin betegségek és tünetek				Graves–Basedow-kór	
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek			étvágycsökkenés		
Pszichiátriai kórképek		álmatlanság	depresszió, szorongás, hangulatingadozások, alvászavar	szokatlan álmok	
Idegrendszeri betegségek és tünetek	fejfájás	szédülés	paraesthesia, tremor, dysgeusia, ájulás		
Szembetegségek és szemészeti tünetek			homályos látás	conjunctiva irritáció	
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei			tinnitus, vertigo		
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek			palpitatio		
Érbetegségek és tünetek		hypertonia	accelerált hypertonia, hypotonia, hőhullámok, vénabetegségek	haematoma	
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		köhögés, oropharyngealis fájdalom	dyspnoe, orrvérzés, torokirritáció, orrdugulás, orrfolyás		

MedDRA Szervrendszer	Nagyon gyakori (≥1/10)	Gyakori (≥1/100 – <1/10)	Nem gyakori (≥1/1000 – <1/100)	Ritka (≥1/10 000 – <1/1000)	Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		hasmenés, hányás, hányinger, hasi fájdalom	obstipatio, dyspepsia, hasi distensio	gastrooesophagealis reflux, gingivafájdalom	
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek			emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz, glutamát-oxálacetát-transzamináz és gamma-glutamil transzferáz értékek	icterus	májkárosodás ^d
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		bőrkiütés, pruritus, alopecia	urticaria, erythema, petechiák, fokozott verejtékezés, száraz bőr, dermatitis	a bőr depigmentációja	
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		ízületi fájdalom, izomfájdalom, végtagfájdalom	izomgörcsök, csontfájdalom, hátfájás, nyakfájdalom	trismus, ízületi duzzanat	
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek			vesekárosodás, dysuria, haematuria		
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek			spontán erekció	menstruációs zavarok	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		láz, fáradékonyság, influenzaszerű betegség	oedema, mellkasi diszkomfort, gyengeség, mellkasi fájdalom, fájdalom az infúzió helyén, hidegrázás	extravasatio, paraesthesia az infúzió helyén, melegségérzés	
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei			csökkent haematocrit és haemoglobin értékek	pozitív Coombs-teszt ^c	
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények		az infúzióval kapcsolatos reakció			

Bevont vizsgálatok: Asztma (C07-002), aHUS (C08-002, C08-003, C10-003, C10-004), dermatomyositis (C99-006), refrakter gMG (C08-001, ECU-MG-301, ECU-MG-302, ECU-MG-303), neuromyelitis optica spektrumbetegség (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), psoriasis (C99-007), RA (C01-004, C97-001, C99-001, E01-004, E99-001), STEC-HUS (C11-001), SLE (C97-002).

MedDRA 26.1 verzió.

*Lásd a „Válogatott mellékhatások leírása” című részt.

^a Az abscessus a preferált kifejezések következő csoportját foglalja magába: végtagi abscessus, colon abscessus, renalis abscessus, subcutan abscessus, periodontalis abscessus, hepaticus abscessus, perirectalis abscessus, rectalis abscessus.

^b A meningococcus-fertőzés a preferált kifejezések következő csoportját foglalja magába: meningococcus-fertőzés, meningococcus sepsis, meningococcus meningitis.

^c A forgalomba hozatalt követő jelentésekben azonosított mellékhatások

^d A gyakoriság a rendelkezésre álló posztmarketing adatokból nem állapítható meg.

Válogatott mellékhatások leírása

A legsúlyosabb mellékhatás az összes klinikai vizsgálatban a meningococcus sepsis volt, amely Soliris-szal kezelt betegeknél a meningococcus-fertőzések gyakori megnyilvánulási formája (lásd 4.4 pont).

Neisseria speciesek okozta egyéb esetekről is beszámoltak, köztük *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria sicca/subflava*, *Neisseria spp* (külön megjelölés nélkül) okozta sepsisről.

Soliris elleni antitesteket mutattak ki a PNH betegek 2%-ánál ELISA-vizsgálattal, az aHUS betegek 3%-ánál, valamint a NMOSD betegek 2%-ánál elektrokemilumineszcenciás hídvezető vizsgálattal („ECL bridging format assay”). A refrakter gMG placebokontrollos vizsgálataiban gyógyszer elleni antitesteket nem észleltek. Mint minden fehérje esetén, immunogenitás alakulhat ki.

PNH-ban végzett klinikai vizsgálatok során haemolysis esetekről számoltak be kihagyott vagy késve alkalmazott Soliris-adagok kapcsán (lásd még 4.4 pont).

Az aHUS-ban végzett klinikai vizsgálatok során thromboticus microangiopathiás szövődmények eseteiről számoltak be kihagyott vagy késve alkalmazott Soliris-dózisok kapcsán (lásd még 4.4. pont).

Gyermekek és serdülők

Az M07-005 PNH vizsgálatba bevont, PNH-ban szenvedő gyermekek és serdülők (11 évesnél idősebb, 18 évesnél fiatalabb) esetében a biztonságossági profil hasonló volt a PNH-ban szenvedő felnőtt betegeknél megfigyelthez. A gyermek- és serdülőkorú betegeknél jelentett leggyakoribb mellékhatás a fejfájás volt.

A C08-002, C08-003, C09-001r és C10-003 számú aHUS-vizsgálatokban részt vevő, aHUS-ban szenvedő gyermek- és serdülőkorú betegeknél (2 hónaposnál idősebb, 18 évesnél fiatalabb) a biztonságossági profil hasonlóan mutatkozott az aHUS-ban szenvedő felnőtt betegekéhez. A biztonságossági profil a gyermek- és serdülőkorú betegek különböző korcsoportjaiban hasonló volt.

Az ECU-MG-303 vizsgálatban résztvevő, refrakter gMG-ban szenvedő gyermek- és serdülőkorú (12 évesnél idősebb, 18 évesnél fiatalabb) betegeknél a biztonságossági profil hasonlóan mutatkozott a refrakter gMG-ban szenvedő felnőtteknél megfigyelthez.

Idősek

A refrakter gMG-ban szenvedő idős (≥ 65 éves) és fiatalabb (< 65 éves) betegek között nem számoltak be általános különbségekről (lásd 5.1 pont).

Egyéb betegségekben szenvedő betegek

Más klinikai vizsgálatokból származó biztonságossági adatok

Alátámasztó biztonsági adatok 12 befejezett klinikai vizsgálatból állnak rendelkezésre, amelyekben a PNH-tól, az aHUS-tól, a refrakter mMG-tól, illetve a NMOSD-től eltérő, egyéb betegségekben szenvedő betegcsoportban 934 beteget kezeltek ekulizumabbal. Egy diagnosztizált idiopátiás membranós glomerulonephropathiában szenvedő, védőoltásban nem részesült betegnél meningococcus okozta agyhártyagyulladás alakult ki. A PNH-n, aHUS-on, a refrakter gMG-on vagy NMOSD-en kívüli egyéb betegségekben szenvedő betegeknél jelentett gyógyszer mellékhatások hasonlóak voltak a PNH-ban, aHUS-ban, a refrakter gMG-ban vagy a NMOSD-ben szenvedő betegeknél jelentettekhez (lásd fent az 1. táblázatot). Ezekből a klinikai vizsgálatokból nem derült fény specifikus gyógyszer mellékhatásokra.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Túlادagolásról egyik klinikai vizsgálatban sem számoltak be.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Komplementinhibitorok, ATC kód: L04AJ01

A Soliris egy rekombináns humanizált monoklonális IgG_{2/4k} antitest, amely kötődik a humán C5 komplement proteinhez, és gátolja a terminális komplement aktiválását. A Soliris antitest humán konstans régiókat, valamint egéregedetű komplementaritást-meghatározó régiókat tartalmaz, amelyek a humán könnyű- és nehézlánc variábilis régiókból álló keretre vannak ültetve. A Soliris két, 448 aminosavból álló nehéz láncból és két, 214 aminosavból álló könnyű láncból áll; molekulásúlya kb. 148 kD.

A Soliris-t egéregedetű myeloma (NS0 sejtvonal) expressziós rendszer állítja elő, és tisztítása affinitás-, illetve ioncserélő kromatográfiával történik. A hatóanyag előállításának részét képezik a specifikus vírus inaktiváló és eltávolító lépések.

Hatásmechanizmus

Az ekulizumab, a Soliris hatóanyaga egy terminális komplement inhibitor, amely nagy affinitással, specifikusan kötődik a C5 komplementfehérjéhez, ezáltal meggátolja, hogy az C5a és C5b egységekre hasadjon, és megakadályozza a C5b-9 terminális komplement komplex kialakulását. Az ekulizumab megőrzi a komplementaktiváció korai komponenseit, amelyek nélkülözhetetlenek a mikroorganizmusok opszonizációjához és az immunkomplexek kiürüléséhez.

PNH-ban szenvedő betegeknél a Soliris-kezelés a kontrollálatlan terminális komplementaktivációt, valamint a következményes komplementmediált intravascularis haemolysist gátolja.

A PNH-ban szenvedő legtöbb betegnél az ekulizumab körülbelül 35 mikrogramm/ml-es szérumkoncentrációja elegendő a terminális komplement által mediált intravascularis hemolízis gyakorlatilag teljes gátlásához.

PNH-ban a Soliris krónikus alkalmazása a komplementmediált haemolyticus aktivitás gyors és tartós csökkenését eredményezte.

Az aHUS-ban szenvedő betegeknél a Soliris-kezelés gátolja a kontrollálatlan terminális komplementaktivációt, valamint a következményes komplementmediált thromboticus microangiopathiát.

A Soliris-szal kezelt betegek mindegyikénél gyorsan és tartósan csökkent a terminális komplementaktivitás, amikor az ajánlottaknak megfelelően alkalmazták a gyógyszert. Körülbelül 50-100 mikrogramm/ml-es ekulizumab szérumkoncentráció minden aHUS-ban szenvedő beteg esetében elegendő a terminális komplementaktivitás gyakorlatilag teljes gátlásához.

A Soliris aHUS-ban történő krónikus alkalmazása a komplementmediált thromboticus microangiopathia gyors és tartós csökkenését eredményezte.

Refrakter gMG-ban szenvedő betegeknek a szabályozatlan terminális komplementaktiváció membránkárosító komplex- (membrane attack complex, MAC) dependens lízist és C5a-dependens gyulladást idéző a neuromuscularis junctióban (NMJ), ami a neuromuscularis ingerületátvitel károsodásához vezet. A Soliris krónikus alkalmazása a terminális komplement aktivitás azonnali, teljes és tartósan fennálló gátlását eredményezi (ekulizumab szérumkoncentrációk ≥ 116 mikrogramm/ml).

NMOSD-ben szenvedő betegeknek az AQP4 elleni autoantitestek által kiváltott szabályozatlan terminális komplementaktiváció MAC kialakulásához és C5a-dependens gyulladáshoz vezet, ami az astrocyták nekrozisát és a vér-agy gát fokozott permeabilitását, továbbá a környező oligodendrocyták és neuronok pusztulását eredményezi. A Soliris krónikus alkalmazása a terminális komplement aktivitás azonnali, teljes és tartósan fennálló gátlását eredményezi (ekulizumab szérumkoncentrációk ≥ 116 mikrogramm/ml).

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Paroxysmalis nocturnalis haemoglobinuria

A Soliris biztonságosságát és hatásosságát hemolízissel járó PNH betegekben egy randomizált, kettős vak, placebokontrollos, 26 hetes vizsgálattal (C04-001) értékelték. Egy másik 52 hetes vizsgálat (C04-002) során, valamint egy hosszútávra kiterjesztett vizsgálatban (E05-001) is kezeltek Soliris-szal PNH betegeket. A betegek a Soliris-kezelés előtt meningococcus védőoltásban részesültek. Az ekulizumab adagja minden vizsgálatban 4 héten át, 7 ± 2 naponta 600 mg volt, amit 7 ± 2 nappal később 900 mg követett, majd a vizsgálat végéig 14 ± 2 naponta 900 mg volt a dózis. A Soliris-t 25-45 percen ($35 \text{ perc} \pm 10 \text{ perc}$) át tartó intravénás infúzióként adták be. Egy megfigyeléses, beavatkozással nem járó, nyilvántartás-alapú vizsgálatot is indítottak PNH betegeknek (M07-001) a PNH természetes lefolyásának, illetve a Soliris kezelés klinikai kimenetelének jellemzésére.

A C04-001 (TRIUMPH) vizsgálatban olyan a PNH betegek kerültek véletlenszerűen a Soliris- (n = 43) vagy a placebocsoportba (n = 44), akik legalább 4 transzfúzióban részesültek az előző 12 hónap során, a flow-citometria legalább 10% PNH sejtet és legalább 100 000/mikroliter thrombocytaszámot igazolt. Randomizálás előtt minden beteg átesett a kezdeti megfigyelési időszakon, amely során igazolták a vvt-transzfúzió szükségességét, és meghatározták azt a hemoglobin-koncentrációt (az „alapértéket”), amely meghatározza az egyes betegek hemoglobin stabilitását és a transzfúzió kimenetelét. A hemoglobin alapérték tüneteket mutató betegekben legfeljebb 9 g/dl, tünetmentes betegekben legfeljebb 7 g/dl volt. Az elsődleges hatásossági végpont a hemoglobintarték stabilizálódása (azok a betegek, akiknél a hemoglobinkoncentráció az alapérték felett maradt, és elkerülték a vvt-transzfúziót a teljes 26-hetes időszak alatt), valamint a vértranszfúzió igény volt. Releváns másodlagos végpont volt a fáradtság és az egészséggel összefüggő életminőség. A hemolízist főként a szérum LDH-szint mérésével, a PNH vvt-k arányát pedig flow-citometriával ellenőrizték. Azok a betegek, akik a vizsgálat megkezdésekor véralvadásgátló, illetve szisztémás kortikoszteroid készítményeket kaptak, folytatták ezeket a kezeléseket. A fő jellemzők a vizsgálat megkezdésekor kiegyenlítettek voltak (lásd a 2. táblázatot).

A C04-002 (SHEPHERD) nem kontrollos vizsgálatban azok a PNH betegek, akik az utolsó 24 hónap során legalább egyszer transzfúziót kaptak, és thrombocytaszámuk legalább 30 000 volt mikroliterenként, 52 hétig tartó Soliris-kezelésben részesültek. Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek közül véralvadásgátlót a betegek 63%-a, szisztémás kortikoszteroidokat a betegek 40%-a szedett. A vizsgálat megkezdésekor észlelt jellemzőket a 2. táblázat foglalja össze.

2. táblázat: A betegek demográfiai adatai és jellemzői a C04-001 és C04-002 számú vizsgálatban

Paraméter	C04-001		C04-002
	Placebo n = 44	Soliris n = 43	Soliris n = 97
Átlagéletkor (SD)	38,4 (13,4)	42,1 (15,5)	41,1 (14,4)
Nem – Nő (%)	29 (65,9)	23 (53,5)	49 (50,5)
Korábban előfordult aplasztikus anémia vagy MDS (%)	12 (27,3)	8 (18,7)	29 (29,9)
Egyidejűleg alkalmazott véralvadásgátlók (%)	20 (45,5)	24 (55,8)	59 (61)
Egyidejűleg alkalmazott szteroidok /Immunszuppresszív kezelések (%)	16 (36,4)	14 (32,6)	46 (47,4)
Megszakított kezelés	10	2	1
PRBC [vörösvértest-koncentrátum, <i>packed red blood cells</i>] az előző 12 hónapban (medián [Q1,Q3])	17,0 (13,5; 25,0)	18,0 (12,0; 24,0)	8,0 (4,0; 24,0)
Átlagos hemoglobinszint (g/dl) a kiinduláskor (SD)	7,7 (0,75)	7,8 (0,79)	NÉ
A kezelés előtti LDH-szint (medián, E/l)	2234,5	2032,0	2051,0
Szabad hemoglobinszint a kiinduláskor (medián, mg/dl)	46,2	40,5	34,9

A TRIUMPH-vizsgálatban Soliris-szal kezelt betegeknél, az anémia javulásának jeleként szignifikánsan kisebb ($p < 0,001$) arányban fordult elő hemolízis, amelyet a placebóval kezelt betegekhez képest fokozott hemoglobin stabilizálódás és csökkent vvt-transzfúzió igény jelzett (lásd a 3. táblázatot). Ezen hatások mindhárom vizsgálat előtti vvt-transzfúziós betegcsoportban (4-14 egység; 15–25 egység; > 25 egység) megfigyelhetőek voltak. Háromhetes Soliris-kezelést követően a betegek kisebb mértékű fáradtságról és javuló egészséggel összefüggő életminőségről számoltak be. A vizsgálat mintanagysága és időtartama miatt a Soliris trombotikus eseményekre gyakorolt hatását nem lehetett meghatározni. A SHEPHERD-vizsgálatban a 97 besorolt betegből 96 fejezte be a vizsgálatot (egy beteg trombotikus esemény következtében elhunyt). A kezelés időtartama alatt az intravasculáris hemolízis szérum LDH-érték által jelzett mértéke tartósan csökkent, amely a transzfúzió elkerülésének növekedését, kisebb vvt-transzfúziós igényt és csökkent mértékű fáradtságot eredményezett. Lásd a 3. táblázatot.

3. táblázat: Hatásossági eredmények a C04-001 és C04-002 számú vizsgálatban

	C04-001			C04-002*	
	Placebo n = 44	Soliris n = 43	p-érték	Soliris n = 97	p-érték
Stabilizált hemoglobinszinttel rendelkező betegek százalékos aránya a vizsgálat végén	0	49	< 0,001	NÉ	
PRBC transfúzió a kezelés során (medián)	10	0	< 0,001	0	< 0,001
Transzfúzió elkerülése a kezelés során (%)	0	51	< 0,001	51	< 0,001
LDH-szint a vizsgálat végén (medián, E/l)	2167	239	< 0,001	269	< 0,001
LDH AUC-szint a vizsgálat végén (medián, E/l x nap)	411 822	58 587	< 0,001	-632 264	< 0,001
Szabad hemoglobinszint a vizsgálat végén (medián, mg/dl)	62	5	< 0,001	5	< 0,001
FACIT-fáradtság (hatásosság mértéke)		1,12	< 0,001	1,14	< 0,001

* A C04-002 számú vizsgálatból származó adatok a vizsgálat előtti és a vizsgálat utáni értékek összehasonlítására vonatkoznak.

A C04-001, C04-002 és más kiindulási vizsgálatokban résztvevő 195 beteg közül Soliris-szal kezelt PNH betegeket soroltak be a hosszútávra kiterjesztett vizsgálatba (E05-001). Minden betegnél tartósan csökkent az intravasculáris hemolízis mértéke a teljes Soliris-kezelés 10-54 hónapos időtartama alatt. Kevesebb trombózis esemény fordult elő a Soliris-kezelés során, mint ugyanennyi idő alatt a kezelés előtt. Ez az eredmény azonban nem kontrollált klinikai vizsgálatból származik.

A PNH nyilvántartást (M07-001) a Soliris hatásosságának értékelésére használták vvt-transzfúziós kórelőzmény nélküli PNH betegeknél. Ezeknél a betegeknél a magas betegségaktivitást az emelkedett hemolízis ($LDH \geq 1,5 \times ULN$) és a kapcsolódó klinikai tünet(ek) jelenléte határozta meg: fáradtság, haemoglobinuria, hasi fájdalom, légszomj (dyspnoe), anaemia (haemoglobin < 100 g/l), jelentős érrendszeri mellékhatás (thrombosis is beleértve), dysphagia, vagy erectilis dysfunctio.

A PNH nyilvántartásban a Soliris-szal kezelt betegek esetében megfigyelték a hemolízis és a kapcsolódó tünetek mérséklődését. Hat hónap után a Soliris-szal kezelt, vvt-transzfúziós kórelőzmény nélküli betegeknél, az LDH szintek jelentős ($p < 0,001$) csökkenését (medián LDH érték 305 U/l) észlelték. Emellett a Soliris-szal kezelt, transzfúzióban korábban nem részesült betegek 74%-a tapasztalt klinikailag jelentős javulást a FACIT-fáradtság pontszámában (vagyis 4 vagy több pontos növekedés), 84%-uk pedig az EORTC fáradtság pontszámában (vagyis 10 vagy több pontos csökkenés).

4. táblázat: Hatásossági eredmények (LDH szint és FACIT-fáradtság) transzfúziós korelőzmény nélküli PNH betegekénél az M07-001 során

M07-001	
Paraméter	Soliris-szal Transzfúzió nélkül
LDH szint kiinduláskor (medián, U/l)	n = 43 1447
LDH szint 6 hónap után (medián, U/l)	n = 36 305
FACIT-fáradtság pontérték kiinduláskor (medián)	n = 25 32
FACIT-fáradtság pontérték az utolsó rendelkezésre álló értékeléskor (medián)	n = 31 44

A FACIT-fáradtság pontértéket 0-tól 52-ig terjedő skálán határozzák meg, a magasabb érték jelzi a kisebb mértékű fáradtságot.

Atípusos haemolyticus uraemiás szindróma

Négy prospektív, kontrollós vizsgálat – melyek közül három vizsgálatot felnőttekkel és serdülőkkel (C08-002A/B, C08-003A/B, C10-004), egyet pedig gyermekgyógyászati és serdülő betegekkel (C10-003) végeztek – 100 betegétől, valamint egy retrospektív vizsgálat (C09-001r) 30 betegétől származó adatokat használtak fel a Soliris aHUS kezelésében mutatott hatásosságának értékelésére.

Az C08-002A/B vizsgálat prospektív, kontrollós, nyílt elrendezésű vizsgálat volt, amelybe az aHUS korai szakaszában lévő, olyan betegeket vontak be, akiknél a PE/PI ellenére a thromboticus microangiopathia klinikai megjelenési formái álltak fenn legfeljebb $150 \times 10^9/l$ -es thrombocytaszámmal, és az LDH, valamint a szérum kreatininszint meghaladta a normálérték felső határát. A C08-003A/B jelű vizsgálat egy prospektív, kontrollós, nyílt elrendezésű vizsgálat volt, amelybe hosszabb ideje fennálló aHUS-ban szenvedő betegeket vontak be, akiknél a thromboticus microangiopathia klinikai megjelenési formái látszólag nem álltak fenn, és krónikus PE/PI-ben részesültek (kéthetente legfeljebb 1 PE/PI kezelés, és legfeljebb 3 PE/PI kezelés hetente legalább 8 héten át az első dózis előtt). Mindkét prospektív vizsgálat betegeit 26 héten át kezelték Soliris-szal, és a betegek többségét bevonták egy hosszú távú kiterjesztett vizsgálatba. A két prospektív vizsgálatba bevont valamennyi beteg esetében 5% felett volt az ADAMTS-13 szint.

A betegek meningococcus elleni oltást kaptak, mielőtt a Soliris-t megkapták, illetve megfelelő antibiotikumokkal végzett profilaktikus kezelésben részesültek az oltás utáni 2 héten át. A Soliris aHUS-ban szenvedő felnőtt és serdülőkorú betegek esetében alkalmazott adagja az összes vizsgálatban 900 mg volt 7 ± 2 naponta 4 héten át, ezt követte 1200 mg 7 ± 2 nappal később, majd 1200 mg 14 ± 2 naponta a vizsgálat időtartamára. A Soliris-t intravénás infúzió formájában, 35 perc alatt adták be. A gyermek- és serdülőkorú betegekénél és 40 kg alatti testtömegű serdülőknél alkalmazott adagolási rend meghatározása farmakokinetikai szimuláció segítségével történt, amely a testtömeg alapján állapította meg az ajánlott adagot és adagolási rendet (lásd 4.2 pont).

Az elsődleges végpontok közé tartozott a vizsgálat kezdetéhez képest a thrombocytaszámban bekövetkezett változás a C08-002A/B vizsgálatban, valamint a thromboticus microangiopathiás (TMA) eseménytől mentes állapot a C08-003A/B vizsgálatban. A további végpontok közé tartozott a TMA miatti beavatkozások gyakorisága, a haematológiai értékek normalizálódása, a teljes TMA-válasz, az LDH-szintben, a vesefunkcióban és az életminőségben bekövetkezett változások. A TMA-eseménytől mentes állapot meghatározása az alábbiak legalább 12 héten át tartó hiánya volt: a thrombocytaszámnak a vizsgálat kezdetén észlelthez viszonyított, több mint 25%-os csökkenése, PE/PI és új keletű dialízis. A TMA miatt végzett beavatkozások meghatározása PE/PI vagy újonnan megkezdett dialíziskezelés volt. A haematológiai paraméterek normalizálódásának meghatározása a thrombocytaszám és az LDH-szintek legalább 2, egymást követő mérés alapján, legalább 4 héten át

tartó normalizálódása volt. A teljes TMA-válasz meghatározása a haematológiai paraméterek normalizálódása és a szérum kreatininszint legalább 25%-os csökkenése volt, amely legalább 2, egymást követő mérés során, legalább 4 héten át fennállt. A vizsgálat kezdetén fennálló jellemzők az 5. táblázatban láthatók.

5. táblázat: A betegek demográfiai adatai és jellemzői a C08-002A/B és C08-003A/B vizsgálatokban

Paraméter	C08-002A/B	C08-003A/B
	Soliris n = 17	Soliris n = 20
A diagnózis első felállításától a szűrésig eltelt idő hónapokban, medián érték (minimum, maximum)	10 (0,26; 236)	48 (0,66; 286)
A TMA jelenlegi klinikai megnyilvánulásától a szűrésig eltelt idő hónapokban, medián érték (minimum, maximum)	< 1 (<1; 4)	9 (1; 45)
A TMA jelenlegi klinikai megnyilvánulási formájára kapott PE/PI kezelések száma, medián érték (minimum, maximum)	17 (2; 37)	62 (20; 230)
Az ekulizumab első adagjának beadását megelőző 7 napon belül kapott PE/PI kezelések száma, medián érték (minimum, maximum)	6 (0; 7)	2 (1; 3)
Thrombocytaszám a vizsgálat kezdetén ($\times 10^9/l$), átlag (SD)	109 (32)	228 (78)
LDH-szint a vizsgálat kezdetén (E/l), átlag (SD)	323 (138)	223 (70)
Azonosított mutációval nem rendelkező betegek, n (%)	4 (24)	6 (30)

A C08-002A/B aHUS vizsgálatban a betegek legalább 26 héten át kaptak Soliris-t. A kezdeti 26-hetes kezelési időszak befejezése után a betegek többsége továbbra is kapta a Soliris-t egy kiterjesztett vizsgálatba való bevonás útján. A C08-002A/B aHUS vizsgálat során a Soliris-kezelés medián időtartama körülbelül 100 hét volt (tartomány: 2 héttől 145 hétig).

A terminális komplementaktivitásban csökkenést, a thrombocytaszámban pedig növekedést figyeltek meg a vizsgálat kezdetéhez képest a Soliris-kezelés megkezdése után. A terminális komplementaktivitásban csökkenést figyeltek meg minden betegnél a Soliris-kezelés megkezdése után. A 6. táblázat foglalja össze a C08-002A/B aHUS vizsgálat hatásossági eredményeit. A hatásossági végpontok valamennyi értéke javult vagy változatlan maradt a 2 éves kezelés folyamán. A teljes TMA-válasz a választ mutató valamennyi betegnél fennmaradt. Amikor a kezelést 26 héten túl is folytatták, két további betegnél jelentkezett és maradt fenn teljes TMA-válasz az LDH normalizálódásának (1 beteg) és a szérum kreatininszint csökkenésének (2 beteg) köszönhetően. Az eGFR alapján mért veseműködés javult és fennmaradt a Soliris-terápia alatt. A vizsgálatba való belépéskor dialízisre szoruló öt beteg közül négyenél lehetett abbahagyni a dialízist a Soliris-kezelés ideje alatt, és egy beteg esetében jelentkezett újonnan kezdett dialíziskezelés szükségessége. A betegek az életminőségüknek (quality of life, QoL) az egészségi állapotuktól függő javulásáról számoltak be.

A C08-002A/B aHUS vizsgálatban a Soliris-ra adott terápiás válaszok hasonlóak voltak a komplement regulátor faktorproteineket kódoló génekben azonosított mutációkkal rendelkező vagy nem rendelkező betegek esetében.

A C08-003A/B aHUS vizsgálatban a betegek legalább 26 héten át kaptak Soliris-t. A kezdeti 26 hetes kezelési időszak befejezése után a betegek többsége egy kiterjesztett vizsgálatba való bevonás útján továbbra is kapta a Soliris-t. A C08-003A/B aHUS vizsgálat során a Soliris-kezelés medián időtartama körülbelül 114 hét volt (tartomány: 26 héttől 129 hétig). A 6. táblázat foglalja össze a C08-003A/B aHUS vizsgálat hatásossági eredményeit.

A C08-003A/B aHUS vizsgálatban a Soliris-ra adott terápiás válaszok hasonlóak voltak a komplement regulátor faktorproteineket kódoló génekben azonosított mutációkkal rendelkező és nem rendelkező betegek esetében. A terminális komplementaktivitásban csökkenést figyeltek meg minden betegnél a

Soliris-kezelés megkezdése után. A hatásossági végpontok valamennyi értéke javult vagy változatlan maradt a 2 éves kezelés folyamán. A teljes TMA-válasz a választ mutató valamennyi betegnél fennmaradt. Amikor a kezelést 26 héten túl is folytatták, hat további betegnél jelentkezett és maradt fenn teljes TMA-válasz a szérumban kreatininszint csökkenésének köszönhetően. Egy beteg sem szorult újonnan megkezdett dialíziskezelésre a Soliris-kezelés mellett. A medián eGFR alapján mért veseműködés javult a Soliris-kezelés során.

6. táblázat: A C08-002A/B és C08-003A/B prospektív aHUS vizsgálatok hatásossági mutatói

	C08-002A/B n = 17		C08-003A/B n = 20	
	A 26. hétnél	A 2. évnél ¹	A 26. hétnél	A 2. évnél ¹
A thrombocytaszám normalizációja				
Az összes beteg, n (%) (95%-os CI)	14 (82) (57-96)	15 (88) (64-99)	18 (90) (68-99)	18 (90) (68-99)
Kóros kiindulási értékkel rendelkező betegek, n/n (%)	13/15 (87)	13/15 (87)	1/3 (33)	1/3 (33)
TMA-ás eseménytől mentes állapot, n (%) (95%-os CI)	15 (88) (64-99)	15 (88) (64-99)	16 (80) (56-94)	19 (95) (75-99)
TMA miatti beavatkozások gyakorisága				
Ekulizumab-kezelés előtti napi gyakoriság, medián (min., max.)	0,88 (0,04; 1,59)	0,88 (0,04; 1,59)	0,23 (0,05; 1,09)	0,23 (0,05; 1,09)
Ekulizumab-kezelés alatti napi gyakoriság, medián (min., max.)	0 (0; 0,31)	0 (0; 0,31)	0	0
P-érték	<i>p</i> <0,0001	<i>p</i> <0,0001	<i>p</i> <0,0001	<i>p</i> <0,0001
A krónikus vesebetegség javulása ≥1 stádiummal, n (%) (95%-os CI)	10 (59) (33-82)	12 (71) (44-90)	7 (35) (15-59)	12 (60) (36-81)
Az eGFR változása ml/perc/1,73 m ² : Medián (tartomány)	20 (-1; 98)	28 (3; 82)	5 (-1; 20)	11 (-42; 30)
Az eGFR javulása ≥15 ml/perc/1,73 m ² , n (%) (95%-os CI)	8 (47) (23-72)	10 (59) (33-82)	1 (5) (0-25)	8 (40) (19-64)
A Hgb változása > 20 g/l, n (%) (95%-os CI)	11 (65) (38-86) ²	13 (76) (50-93)	9 (45) (23-68) ³	13 (65) (41-85)
Haematológiai paraméterek normalizálódása, n (%) (95%-os CI)	13 (76) (50-93)	15 (88) (64-99)	18 (90) (68-99)	18 (90) (68-99)
Teljes TMA-válasz, n (%) (95%-os CI)	11(65) (38-86)	13(76) (50-93)	5 (25) (9-49)	11(55) (32-77)

¹ Az adatbázis lezárásakor (2012. április 20.)

² C08-002-es vizsgálat: 3 beteg kapott ESA-t, amelyet az ekulizumab megkezdésekor leállítottak

³ C08-003-as vizsgálat: 8 beteg kapott ESA-t, amelyet közülük 3 betegnél leállítottak az ekulizumab-kezelés alatt

A C10-004 számú aHUS-vizsgálatba 41 olyan beteget vontak be, akik thromboticus microangiopathia (TMA) jeleit mutatták. Azok a betegek voltak a bevonásra alkalmasnak tekinthetők, akiknek a thrombocytaszáma a normál tartomány alsó határa (lower limit of normal range – LLN) alatt volt, haemolysis jeleit mutatták, például emelkedett volt a szérumban LDH-szintjük, valamint a szérumban kreatininszintjük meghaladta a normál tartomány felső határát anélkül, hogy krónikus dialízisre szorultak volna. A betegek medián életkora 35 év volt (tartomány: 18-80 év). A C10-004 számú

aHUS-vizsgálatba bevont valamennyi betegnek 5% felett volt az ADAMTS-13 szintje. A betegek 51%-ának volt azonosított komplement regulátor faktor mutációja vagy autoantitestje. Összesen 35 beteg kapott PE/PI kezelést az ekulizumab előtt. A 7. táblázat foglalja össze a C10-004 számú aHUS-vizsgálatba bevont betegek klinikai és betegséggel kapcsolatos főbb kiindulási jellemzőit.

7. táblázat: A C10-004 számú aHUS-vizsgálatba bevont betegek kiindulási jellemzői

Paraméter	C10-004 számú aHUS vizsgálat n = 41
Az aHUS diagnózisának felállításától a vizsgálati készítmény első dózisának alkalmazásáig eltelt idő (hónap), medián érték (minimum, maximum)	0,79 (0,03; 311)
A TMA jelenlegi klinikai manifesztációjától a vizsgálati készítmény első dózisáig eltelt idő (hónap), medián érték (minimum, maximum)	0,52 (0,03; 19)
Thrombocytaszám a vizsgálat kezdetén ($\times 10^9/l$), medián érték (minimum, maximum)	125 (16; 332)
LDH-szint a vizsgálat kezdetén (E/l), medián érték (minimum, maximum)	375 (131; 3318)
eGFR a vizsgálat kezdetén (ml/perc/1,73 m ²), medián érték (minimum, maximum)	10 (6; 53)

A C10-004. számú aHUS-vizsgálatban a betegek legalább 26 héten át kaptak Soliris-t. A kezdeti 26 hetes kezelési időszak befejezése után a betegek többsége a további hosszú távú adagolás mellett döntött.

A Soliris-kezelés megkezdését követően a terminális komplementaktivitás csökkenését és a thrombocytaszám növekedését figyelték meg a vizsgálat kezdetéhez képest. A Soliris csökkentette a komplementmediált TMA-aktivitás jeleit, amit az átlagos thrombocytaszámban a vizsgálat kezdetéhez képest a 26. hétre bekövetkezett emelkedés igazolt. A C10-004. számú aHUS-vizsgálatban az átlagos ($\pm$ SD) thrombocytaszám a vizsgálat kezdetén észlelt $119 \pm 66 \times 10^9/l$ -es értékről egy hét múlva $200 \pm 84 \times 10^9/l$ -re emelkedett, és ez a hatás 26 héten át fennmaradt (az átlagos thrombocytaszám ($\pm$ SD) a 26. héten: $252 \pm 70 \times 10^9/l$). A vesefunkció az eGFR alapján mérve javult a Soliris-terápia során. A vizsgálat kezdetén dialysisre szoruló 24 beteg közül 20 betegnél lehetett abbahagyni a dialysist a Soliris-kezelés során. A 8. táblázat foglalja össze a C10-004. számú aHUS-vizsgálat hatásossági eredményeit:

8. táblázat: A C10-004 számú, prospektív aHUS-vizsgálat hatásossági eredményei

Hatásossági paraméter	C10-004 számú aHUS vizsgálat (n = 41) a 26. héten
A thrombocytaszámban a 26. hét végéig bekövetkező változás (10 ⁹ /l)	111 (-122; 362)
Haematológiai paraméterek normalizálódása, n (%) A haematológiai paraméterek normalizálódásának medián időtartama (tartomány) ¹	36 (88) 46 (10; 74)
Teljes TMA-válasz („Complete TMA response”), n (%) A teljes TMA-válasz fennállásának medián időtartama, hetek (tartomány) ¹	23 (56) 42 (6; 74)
TMA-s eseménytől mentes állapot, n (%) 95%-os CI	37 (90) 77; 97
TMA miatti beavatkozások napi gyakorisága (tartomány) Ekulizumab előtt Ekulizumab-kezelés alatt	0,63 (0; 1,38) 0 (0; 0,58)

¹ Az adatbázis lezárásáig (2012. szeptember 4.), a Soliris-kezelés 50 hetes medián időtartama mellett (tartomány: 13 héttől 86 hétig)

aHUS-ban szenvedő felnőtt betegeknek a Soliris-szal végzett hosszabb távú (15 héttől 126 hétig terjedő, 52 hetes medián időtartamú) kezelés a klinikailag jelentős javulás magasabb előfordulási gyakoriságával járt együtt. Amikor a Soliris-kezelést több mint 26 héten át folytatták, további három betegnél (összesen a betegek 63%-ánál) sikerült teljes TMA-választ, és további négy betegnél (összesen a betegek 98%-ánál) a hematológiai paraméterek normalizálódását elérni. Az utolsó értékelés időpontjára 41 beteg közül 25-nél (61%) sikerült a vizsgálat kezdetén mért értékhez képest legalább 15 ml/perc/1,73 m² értékű javulást elérni az eGFR-ben.

Refrakter generalizált myasthenia gravis

A Soliris refrakter gMG-ban szenvedő betegek kezelésében mutatott hatásosságának értékelésére két prospektív, kontrollált vizsgálatban (C08-001 és ECU-MG-301 vizsgálat) és egy nyílt elrendezésű kiterjesztett vizsgálatban (ECU-MG-302 vizsgálat) részt vett 139 betegből származó adatokat használtak fel.

Az ECU-MG-301 (REGAIN) vizsgálat a Soliris 26 hetes, kettős vak, randomizált, placebokontrollált, multicentrikus, III. fázisú vizsgálata volt olyan betegeknek, akiknél a korábbi terápiák sikertelennek bizonyultak, és tüneteik fennmaradtak. A 125 beteg közül száztizennyolc (118) (94%) fejezte be a 26 hetes kezelési szakaszt, és azt követően 117 beteget (94%) vontak be az ECU-MG-302 vizsgálatba, amely egy nyílt elrendezésű, multicentrikus, kiterjesztett hosszú távú biztonságossági és hatásossági vizsgálat volt, melynek során az összes beteg Soliris-kezelést kapott.

Az ECU-MG-301 vizsgálatban azokat a gMG-ban szenvedő betegeket, akiknél pozitív volt a szerológiai vizsgálat anti-AChR-antitestekre, az MGFA (Amerikai Myasthenia Gravis Alapítvány – Myasthenia Gravis Foundation of America) szerinti II-IV. stádiumba tartoztak, és az MG-ADL összpontszámuk legalább 6 volt, randomizálásra kerültek vagy Soliris (n = 62), vagy placebo (n = 63) alkalmazására. A vizsgálatba bevont valamennyi beteg refrakter gMG-ban szenvedett, és megfelelt a következő, előre meghatározott kritériumoknak:

1) Legalább egy éven át, 2 vagy több immunszuppresszív szerrel (akár kombinációban, akár monoterápia formájában) végzett sikertelen kezelés, vagyis a betegnél az immunszuppresszív terápiák ellenére továbbra is fennálltak a mindennapi tevékenységben tapasztalható korlátozottságok;

VAGY

2) Legalább egy sikertelen immunszuppresszív terápia, és a beteg krónikus plazmacserét vagy IVIg-t igényelt a tünetek kontrollálására, vagyis a beteg az előző 12 hónapban rendszeresen, 3 havonta vagy gyakrabban alkalmazott PE-t vagy IVIg-t igényelt az izomgyengeség kezelésére.

A betegek meningococcus elleni oltást kaptak a Soliris-kezelés megkezdése előtt, illetve megfelelő antibiotikumokkal végzett profilaktikus kezelésben részesültek az oltás utáni 2 héten át. Az ECU-MG-301 és ECU-MG-302 vizsgálatban a Soliris refrakter gMG-ban szenvedő felnőtteknél alkalmazott adagja 7 ± 2 naponta 900 mg volt 4 héten át, amit az 5. héten (± 2 nap) adott 1200 mg, majd a vizsgálat végéig 14 ± 2 naponta adott 1200 mg követett. A Soliris-t intravénás infúzió formájában, 35 perc alatt adták be.

A 9. táblázat mutatja be az ECU-MG-301 vizsgálatba bevont, refrakter gMG-ban szenvedő betegek kiindulási jellemzőit.

9. táblázat: A betegek demográfiai adatai és jellemzői az ECU-MG-301 vizsgálatban

	Soliris (n = 62)	Placebo (n = 63)
Életkor a MG diagnózisának időpontjában (év), Átlag (min, max)	38,0 (5,9; 70,8)	38,1 (7,7; 78,0)
Nők, n (%)	41 (66,1)	41 (65,1)
A MG időtartama (év), Átlag (min, max)	9,9 (1,3; 29,7)	9,2 (1,0; 33,8)
Kiindulási MG-ADL pontszám		
Átlag (SD)	10,5 (3,06)	9,9 (2,58)
Medián	10,0	9,0
Kiindulási QMG pontszám		
Átlag (SD)	17,3 (5,10)	16,9 (5,56)
Medián	17,0	16,0
A diagnózis óta legalább 3 korábbi immunszuppresszív terápia*, n (%)	31 (50,0)	34 (54,0)
Azon betegek száma, akiknél korábban exacerbációk léptek fel a diagnózis felállítása óta, n (%)	46 (74,2)	52 (82,5)
Azon betegek száma, akiknél korábban MG krízis lépett fel a diagnózis felállítása óta, n (%)	13 (21,0)	10 (15,9)
Korábbi légzéztámogatási igény a diagnózis felállítása óta, n (%)	15 (24,2)	14 (22,2)
Korábbi intubáció a diagnózis felállítása óta (MGFA V. stádium), n (%)	11 (17,7)	9 (14,3)

* Az immunszuppresszív szerek közé tartoztak többek között a kortikoszteroidok, az azatioprin, a mikofenolát, a metotrexát, a ciklosporin, a takrolimus vagy a ciklofoszfamid.

Az ECU-MG-301 vizsgálatban az elsődleges végpont a mindennapi élet során végzett tevékenységeket MG-ban felmérő skála (MG Activities of Daily Living Profile, MG-ADL – a beteg beszámolóján alapuló, gMG-ra vonatkozóan validált kimeneteli mutató) összpontszámában a kiindulási értékhez képest a 26. hétre bekövetkezett változás volt. Az MG-ADL elsődleges elemzését a legrosszabb rang ANCOVA-elemzésével végezték, melynél az átlagos rang 56,6 volt a Soliris, és 68,3 a placebo esetében 125 vizsgálati alany adatai alapján ($p = 0,0698$).

A fő másodlagos végpont a MG kvantitatív értékelő rendszer (Quantitative MG Scoring System, QMG – az orvos beszámolóján alapuló, gMG-ra vonatkozóan validált kimeneteli mutató) összpontszámában a kiindulási értékhez képest a 26. hétre bekövetkezett változás volt. A QMG elsődleges elemzését a legrosszabb rang ANCOVA-elemzésével végezték, melynél az átlagos rang 54,7 volt a Soliris, és 70,7 a placebo esetében 125 vizsgálati alany adatai alapján ($p = 0,0129$).

Az elsődleges és másodlagos végpontok esetében az előre meghatározott ismételt mérések elemzéseiből származó hatásossági eredmények a 10. táblázatban szerepelnek.

10. táblázat: Az ECU-MG-301 vizsgálatban a hatásossági kimeneteli mutatókban a kiindulási állapottól a 26. hétig bekövetkezett változás

Hatásossági végpontok: Az összpontszám változása a kiindulási értékhez képest a 26. héten	Soliris (n = 62) (SEM)	Placebo (n = 63) (SEM)	A Soliris alkalmazása mellett placebohoz képest bekövetkezett változás – legkisebb négyzetátlagok különbsége (95%-os CI)	p-érték (az ismételt mérések elemzése alapján)
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 = az átlag szórása (Standard Error of the Mean); CI = konfidenciaintervallum (Confidence Interval); MGC = myasthenia gravis összetett pontszám (Myasthenia Gravis Composite); MG-QoL15 = 15 kérdéses myasthenia gravis életminőségi kérdőív (Myasthenia Gravis Quality of Life 15)

Az ECU-MG-301 vizsgálatban az MG-ADL összpontszám tekintetében a legalább 3 pontos javulást elérőket tekintették klinikailag reszpondernek. A 26. héten azoknak a klinikai reszpondereknek az aránya, akik nem igényeltek mentő kezelést, 59,7% volt a Soliris alkalmazása mellett, ezzel szemben 39,7% volt a placebo esetében ($p = 0,0229$).

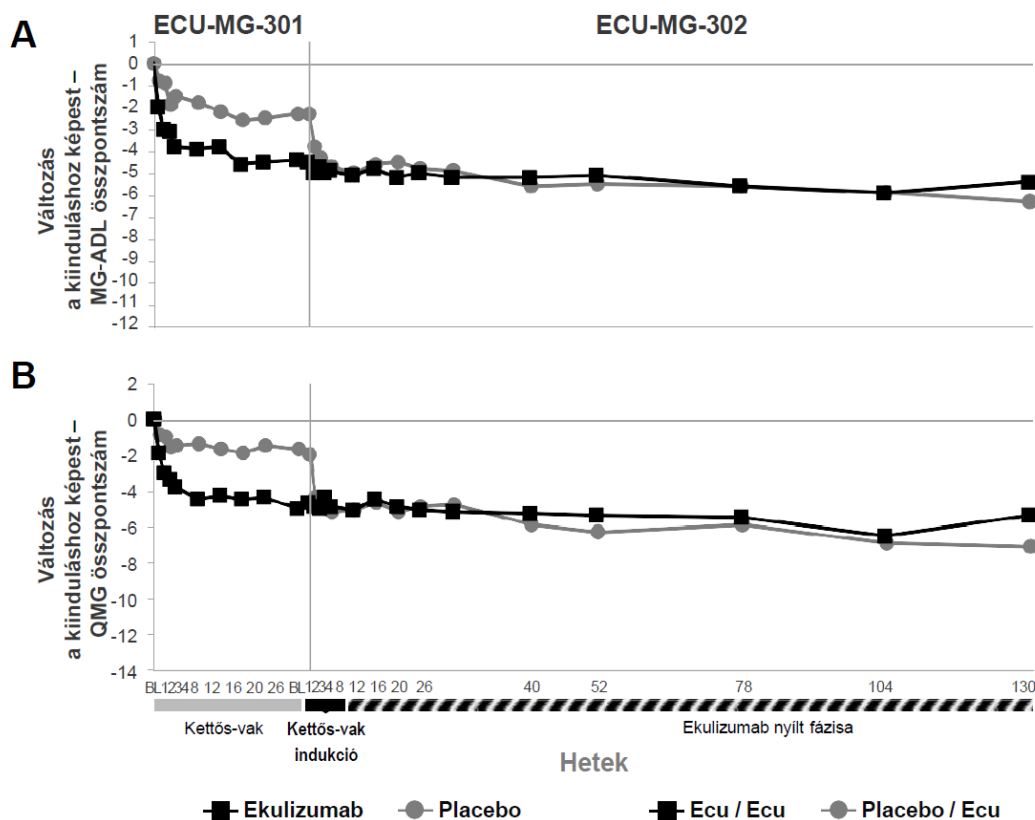
Az ECU-MG-301 vizsgálatban a QMG összpontszám tekintetében a legalább 5 pontos javulást elérőket tekintették klinikailag reszpondernek. A 26. héten azoknak a klinikai reszpondereknek az aránya, akik nem igényeltek mentő kezelést, 45,2% volt a Soliris alkalmazása mellett, ezzel szemben 19% volt a placebo esetében ($p = 0,0018$).

A 11. táblázat mutatja be a 26 hét során klinikai állapot romlásáról beszámoló betegek és a mentő terápiára szoruló betegek áttekintését.

11. táblázat: A klinikai állapot romlása és mentő terápia igénye az ECU-MG-301 vizsgálatban

Változó	Statisztikai paraméter	Placebo (n = 63)	Soliris n = 62)
A klinikai állapot romlásáról beszámoló betegek száma összesen	n (%)	15 (23,8)	6 (9,7)
Mentő terápiát igénylő betegek száma összesen	n (%)	12 (19,0)	6 (9,7)

Az ECU-MG-301 vizsgálatba bevont 125 beteg közül 117 beteget vontak be azt követően a hosszú távú kiterjesztett vizsgálatba (ECU-MG-302 vizsgálat), melynek során mindenki Soliris-t kapott. Az ECU-MG-301 vizsgálatban korábban Soliris-szal kezelt betegeknél az ECU-MG-302 vizsgálatban Soliris-szal végzett további 130 hetes ekulizumab-kezelés során továbbra is megmutatkozott a Soliris tartós hatása az összes mutató (MG-ADL, QMG, MGC és MG-QoL15) tekintetében. Az ECU-MG-301 vizsgálatban placeboval kezelt betegeknél (az ECU-MG-302 vizsgálat placebo/ekulizumab karja) javulást észleltek az ekulizumab-kezelés megkezdése után, ami az ECU-MG-302 vizsgálatban 130 hétnél tovább tartós maradt. Az 1. ábra mutatja be a MG-ADL (A) és a QMG (B) pontszámokban az ECU-MG-301 vizsgálatban 26 hetes kezelés után, illetve az ECU-MG-302 vizsgálatban 130 hetes kezelés után ($n = 80$ beteg) a kiindulási értékekhez képest bekövetkezett változást.



1. ábra: Az MG-ADL (1A) és a QMG (1B) pontszámában a kiindulási értékhez képest bekövetkezett átlagos változás az ECU-MG-301 és ECU-MG-302 vizsgálatban

Az ECU-MG-302 vizsgálatban az orvosoknak lehetőségük volt módosítani az immunszuppresszív háttérkezelést. Ennek során a betegek 65,0%-a legalább 1 immunszuppresszív szer (IST) napi adagját csökkentette, 43,6% pedig abbahagyta az egyik IST szedését. Az IST terápiában eszközölt változtatás leggyakoribb oka a MG tüneteinek javulása volt.

A klinikai vizsgálatokban huszonekét (22) (17,6%), refrakter gMG-ban szenvedő idős (>65 éves) beteget kezeltek Soliris-szal. A biztonságosságban és hatásosságban életkorhoz kötött jelentős különbségeket nem észleltek.

Neuromyelitis optica spektrumbetegség

Egy kontrollos vizsgálatban (ECU-NMO-301 vizsgálat) részt vett 143 beteg, valamint a részvételt egy nyílt elrendezésű, kiterjesztett vizsgálatban (ECU-NMO-302 vizsgálat) folytató 119 beteg adatait használták fel a Soliris NMOSD-ben szenvedő betegek kezelésében mutatott hatásosságának és biztonságosságának értékelésére.

Az ECU-NMO-301 vizsgálat a Soliris-nak egy kettős vak, randomizált, placebokontrollos, multicentrikus, III. fázisú vizsgálata volt, amelyet NMOSD-ben szenvedő betegek bevonásával végeztek.

Az ECU-NMO-301 vizsgálatba 2:1 arányban a Soliris (n = 96) vagy a placebo (n = 47) alkalmazására randomizáltak olyan NMOSD-ben szenvedő betegeket, akik szerológiai vizsgálati eredménye anti-AQP4 antitestekre pozitív volt, az elmúlt 12 hónapban legalább 2 relapszuson vagy az elmúlt 24 hónapban legalább 3 relapszuson estek át, és a szűrést megelőző 12 hónapban legalább 1 relapszusuk volt, valamint az EDSS (Expanded Disability Status Scale) pontszámuk ≤ 7 volt. A betegeknél immunszuppresszív alapkezelés stabil dózisban megengedett volt a vizsgálat alatt, kivéve a rituximab és a mitoxantron alkalmazását.

A betegek vagy meningococcus elleni oltást kaptak a Soliris-kezelés megkezdése előtt legalább 2 héttel, vagy megfelelő antibiotikumokkal végzett profilaktikus kezelésben részesültek az oltást követő 2 héten át. Az ekulizumab NMOSD klinikai fejlesztési programban a Soliris adagja NMOSD-ben szenvedő felnőtteknek 900 mg volt 7 ± 2 naponta 4 héten át, ezt követte 1200 mg az 5. héten (± 2 nap), majd 1200 mg 14 ± 2 naponta a vizsgálat hátralévő időtartama alatt. A Soliris-t intravénás infúzió formájában, 35 perc alatt adták be.

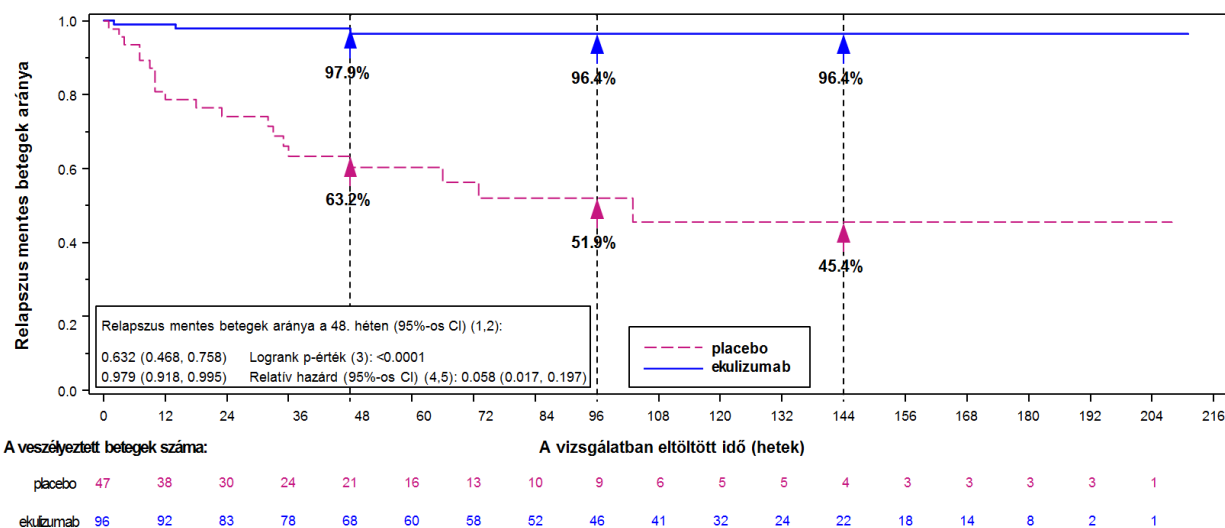
A betegek többsége (90,9%) nő volt. Körülbelül a betegek fele (49,0%) volt fehérbőrű. A vizsgálati készítmény első adagjának alkalmazásakor a medián életkor 45 év volt.

12. táblázat: A betegek kórelőzménye és kiindulási jellemzői az ECU-NMO-301 vizsgálatban

Változó	Statisztikai paraméter	Placebo (n = 47)	Ekulizumab (n = 96)	Összesen (n = 143)
Az NMOSD-re vonatkozó kórelőzmény				
Életkor a NMOSD első klinikai tüneteinek jelentkezésekor (év)	Átlag (SD)	38,5 (14,98)	35,8 (14,03)	36,6 (14,35)
	Medián	38,0	35,5	36,0
	Min., max.	12; 73	5; 66	5; 73
A NMOSD első klinikai tüneteinek jelentkezésétől a vizsgálati készítmény első adagjának alkalmazásáig eltelt idő (év)	Átlag (SD)	6,601 (6,5863)	8,156 (8,5792)	7,645 (7,9894)
	Medián	3,760	5,030	4,800
	Min., max.	0,51; 29,10	0,41; 44,85	0,41; 44,85
Éves relapszusráta a szűrést megelőző 24 hónapon belüli időszakra visszatekintve	Átlag (SD)	2,07 (1,037)	1,94 (0,896)	1,99 (0,943)
	Medián	1,92	1,85	1,92
	Min., max.	1,0; 6,4	1,0; 5,7	1,0; 6,4
Kiindulási jellemzők				
Kiindulási EDSS-pontszám	Átlag (SD)	4,26 (1,510)	4,15 (1,646)	4,18 (1,598)
	Medián	4,00	4,00	4,00
	Min., max.	1,0; 6,5	1,0; 7,0	1,0; 7,0
IST alkalmazásának hiánya a kiinduláskor	n (%)	13 (27,7)	21 (21,9)	34 (23,8)

Rövidítések: ARR = relapszusnak minősített események incidenciá arányszáma (adjudicated relapse rate); EDSS = kiterjesztett rokkantságfelmérő skála (Expanded Disability Status Scale); IST = immunszuppresszív terápia; Max = maximum; Min = minimum; NMOSD = neuromyelitis optica spektrumbetegség; SD = standard deviáció.

Az ECU-NMO-301 vizsgálat elsődleges végpontja a vizsgálat alatt az első relapszusig eltelt idő volt, amelyet egy független, a kezelési módokat nem ismerő bizottság értékelt. Az ekulizumab esetében a vizsgálat alatt az első, relapszusnak minősített eseményig eltelt időre gyakorolt szignifikáns hatást figyeltek meg a placebohoz képest (94%-os relatív kockázatsökkenés; relatív hazard 0,058; $p < 0,0001$) (2. ábra). A Soliris-szal kezelt betegeknek a relapszusnak minősített eseményig eltelt idő hasonló javulását tapasztalták egyidejű IST-kezelés mellett és anélkül is.



2. ábra: A vizsgálat alatt, az első relapszusnak minősített eseményig eltelt idő Kaplan-Meier-féle túlélési becslése az ECU-NMO-301 vizsgálatban – Teljes elemzési csoport

Megjegyzés: Azoknak a betegeknek az adatait, akik nem tapasztaltak a vizsgálat alatt relapszusnak minősített eseményt, a vizsgálati szakasz végén nem teljes adatként használták fel.

A rétegzett elemzések négy randomizálási rétegen alapulnak:

(i) a randomizációkor alacsony EDSS ($\leq 2,0$), (ii) a randomizációkor magas EDSS ($\geq 2,5 - \leq 7$) és randomizációkor még kezelést nem kapott, (iii) a randomizációkor magas EDSS ($\geq 2,5 - \leq 7$) és ugyanazt az IST-(ka)t folytatja az utolsó relapszus óta, (iv) a randomizációkor magas EDSS ($\geq 2,5 - \leq 7$) és az utolsó relapszus óta változások voltak az alkalmazott IST-(k)ben.

- 1 A Kaplan-Meier szorzat-határ módszer alapján.
- 2 Komplementer log-log transzformáció alapján.
- 3 Rétegzett long-rank-próba alapján.
- 4 Rétegzett Cox-féle proporcionális hazard modell alapján.
- 5 Wald-féle konfidenciaintervallum.

Rövidítések: CI = konfidenciaintervallum; EDSS = bővített rokkantság felmérő skála (Expanded Disability Status Scale); IST = immunszuppresszív terápia

A vizsgálat alatt az ekulizumab-kezelés mellett relapszusnak minősített események éves incidenciá arányszám (annualized relapse rate, ARR) hányadosa (95%-os CI) a placebohoz képest 0,045 (0,013; 0,151) volt, ami az ekulizumabbal kezelt betegeknél a vizsgálat alatt relapszusnak minősített események éves incidenciá arányszámának 95,5%-os relatív csökkenésének felel meg a placebohoz képest ($p < 0,0001$) (13. táblázat).

13. táblázat: A relapszusnak minősített események éves incidenciá arányszáma az ECU-NMO-301 vizsgálatban – teljes elemzési csoport

Változó	Statisztikai paraméter	Placebo (n = 47)	Ekulizumab (n = 96)
Relapszusok teljes száma	Összeg	21	3
Betegévek teljes száma a vizsgálati időszakban	n	52,41	171,32
Korrigált elbíralt ARR ^a	arány	0,350	0,016
	95%-os CI	0,199; 0,616	0,005; 0,050
Kezelési hatás ^a	arányszám hányados (ekulizumab/placebo)	...	0,045
	95%-os CI	...	0,013; 0,151
	p-érték	...	< 0,0001

^a A randomizálási rétegre és a szűrés előtti 24 hónapban tapasztalt korábbi ARR-re korrigált Poisson regresszió alapján.

Rövidítések: ARR = éves relapszusráta; CI = konfidenciaintervallum

A vizsgálat alatt az ekulizumab-kezelés a placebohoz képest csökkentette a relapszussal összefüggő hospitalizációt (0,04 ekulizumab esetén vs. 0,31 placebo esetén), az akut relapszusokra alkalmazott intravénás kortikoszteroid alkalmazást (0,07 ekulizumab esetén vs. 0,42 placebo esetén) és a plazmacserés kezeléseket (0,02 ekulizumab esetén vs. 0,19 placebo esetén).

A kiindulástól a vizsgálat végére bekövetkezett változások eloszlása az egyéb másodlagos végpontokban az ekulizumab előnyét mutatta a placebóval szemben az összes neurológiai deficit (EDSS pontszám [$p = 0,0597$] és mRS [névleges $p = 0,0154$]) esetében, a funkcionális fogyatékoság (HAI [névleges $p = 0,0002$]) és életminőség (EQ-5D VAS [névleges $p = 0,0309$] és EQ-5D index [névleges $p = 0,0077$]) mutatókban.

Az ECU-NMO-302 vizsgálat végső elemzése szignifikáns és klinikailag jelentős csökkenést igazolt a vizsgálat alatti (kezelőorvos által meghatározott) ARR-ben az ekulizumab-kezelés mellett a korábbi (az ECU-NMO-301 vizsgálatba történt szűrést megelőző 24 hónapban tapasztalt) ARR-hez képest bekövetkezett medián (min., max.) változás (-1,825 [-6,38; 1,02], $p < 0,0001$) alapján.

Az ECU-NMO-302 vizsgálatban az orvosoknak lehetőségük volt módosítani az immunszuppresszív háttérkezelést. Ebben az elrendezésben az immunszuppresszív terápia leggyakoribb módosítása az immunszuppresszív terápia adagjának csökkentése volt, amire a betegek 21,0%-ánál került sor. Emellett a betegek 15,1%-a abbahagyta az egyik IST szedését.

A Soliris (ekulizumab) akut relapszusok kezelésére történő alkalmazását NMOSD-ben szenvedő betegeknél nem vizsgálták.

Gyermekek és serdülők

Paroxysmalis nocturnalis haemoglobinuria

Összesen 7, PNH-ban szenvedő, 57,2 kg átlagos testtömegű (48,6 kg és 69,8 kg közötti tartomány), és 11–17 éves (medián életkor: 15,6 év) gyermek- és serdülőkorú beteg kapott Soliris-t az M07-005 vizsgálat során.

A javasolt dózisban alkalmazott ekulizumab-kezelés gyermekek esetében az intravascularis haemolysis csökkenésével járt, melyet a szérum LDH-szintjével mértek. A kezelés azt is eredményezte, hogy a betegek lényegesen kevesebbszer szorultak transzfúzióra, illetve néhány esetben egyáltalán nem volt szükség transzfúzióra, valamint összességében az általános állapotukban is javulás mutatkozott. PNH-ban szenvedő gyermek- és serdülőkorú betegeknél az ekulizumab hatásossága látszólag megegyezik a PNH-ban szenvedő felnőtt betegeknél a PNH pivotális vizsgálatok (C04-001 és C04-002) során tapasztalt hatásossággal (3. és 14. táblázat).

14. táblázat: A gyermekgyógyászati, M07-005 PNH vizsgálat hatásossági mutatói

	Átlag (SD)	P-érték	
		Wilcoxon-féle előjeles rangpróba	Párosított t-próba
Az LDH-értékben (E/l) a kiindulástól a 12. hétig bekövetkező változás	-771 (914)	0,0156	0,0336
LDH AUC (E/l x nap)	-60 634 (72 916)	0,0156	0,0350
A plazma szabad hemoglobinszintjében (mg/dl) a kiindulástól a 12. hétig bekövetkező változás	-10,3 (21,13)	0,2188	0,1232
A III. típusú vörösvértestkolónia méretében (az abnormális sejtek százalékos aránya) bekövetkező változás a kiindulástól	1,80 (358,1)		
A PedsQL TM 4.0 generikus skálán (betegek) a kiindulástól a 12. hétig tapasztalható változás	10,5 (6,66)	0,1250	0,0256
A PedsQL TM 4.0 generikus skálán (szülők) a kiindulástól a 12. hétig tapasztalható változás	11,3 (8,5)	0,2500	0,0737
A PedsQL TM többdimenziós kimerültséget mérő skálán (betegek) a kiindulástól a 12. hétig tapasztalható változás	0,8 (21,39)	0,6250	0,4687
A PedsQL TM többdimenziós kimerültséget mérő skálán (szülők) a kiindulástól a 12. hétig tapasztalható változás	5,5 (0,71)	0,5000	0,0289

Atípusos haemolyticus uraemiás szindróma

Összesen 15 gyermek- és serdülőkorú (2 hónapostól 12 éves életkorig) kapott Soliris-t a C09-001r aHUS vizsgálat során. A betegek 47%-ának volt azonosított komplement regulátor faktor mutációja vagy autoantitestje. Az aHUS diagnosztizálásától a Soliris első adagjáig eltelt idő mediánja 14 hónap volt (tartomány: <1 hónap, 110 hónap). A thromboticus microangiopathia aktuális megnyilvánulási formájától a Soliris első adagjáig eltelt idő mediánja 1 hónap volt (<1 hónap-16 hónap). A Soliris-terápia medián időtartama 2 év alatti gyermekek (n = 5) esetében 16 hét (tartomány: 4-70 hét), 2 és < 12 év közöttiek (n = 10) esetében pedig 31 hét volt (tartomány: 19-63 hét).

A gyermekek és serdülők esetében kapott hatásossági eredmények összességében egyezőnek mutatkoztak azokkal, mint amelyeket a C08-002 és C08-003 számú aHUS pivotális vizsgálatokba bevont betegeknél figyeltek meg (6. táblázat). Egyetlen gyermek- és serdülőkorú beteg sem szorult újonnan kezdett dialízisre a Soliris-kezelés során.

15. táblázat: Hatásossági eredmények a C09-001r aHUS vizsgálat gyermekgyógyászati betegeinél

Hatásossági paraméter	2 év alatti korúak (n = 5)	2 és <12 év közötti korúak (n = 10)	12 év alattiak (n = 15)
Thrombocytaszám normalizálódását elérő betegek, n/N (%)	4 (80)	10 (100)	14 (93)
Teljes TMA-válasz, n (%)	2 (40)	5 (50)	7 (50)
Napi TMA miatti beavatkozások gyakorisága, medián (tartomány) Ekulizumab-kezelés előtt Ekulizumab-kezelés alatt	1 (0; 2) <1 (0; <1)	<1 (0,07; 1,46) 0 (0; <1)	<1 (0; 2) 0 (0; <1)
≥15 ml/perc/1,73 m ² -es eGFR javulást elérő betegek n/(%)	2 (40)	6 (60)	8 (53)

Azoknál a gyermekeknél és serdülőknél, akiknél az ekulizumab-kezelés előtt rövidebb időtartamú volt a thromboticus microangiopathia aktuális súlyos klinikai megnyilvánulási formája, uralható volt a TMA, és javult a veseműködés az ekulizumab-kezelés mellett (15. táblázat).

Azoknál a gyermekeknél és serdülőknél, akiknél az ekulizumab-kezelés előtt hosszabb időtartamú volt a thromboticus microangiopathia aktuális súlyos klinikai megnyilvánulási formája, uralható volt a TMA. Ugyanakkor a veseműködés nem változott a korábbi irreverzibilis vesekárosodás miatt (16. táblázat).

16. táblázat: Hatásossági mutatók a C09-001r vizsgálat gyermekgyógyászati betegeinél a thromboticus microangiopathia (TMA) aktuális súlyos klinikai megnyilvánulásának időtartama szerint

	A TMA aktuális súlyos klinikai megnyilvánulásának időtartama	
	< 2 hónap n = 10 (%)	> 2 hónap n = 5 (%)
Thrombocytaszám normalizálódása	9 (90)	5 (100)
TMA esemény nélküli állapot	8 (80)	3 (60)
Teljes TMA-válasz	7 (70)	0
eGFR javulása ≥ 15 ml/perc/1,73 m ²	7 (70)	0*

*Egy betegnél javulást érték el az eGFR-ben veseátültetés után

Összesen 22 gyermek- és serdülőkorú beteg (5 hónaptól 17 éves életkorig) kapott Soliris-t a C10-003 számú aHUS-vizsgálat során.

A C10-003 számú vizsgálatban azok a betegek voltak a bevonásra alkalmasnak tekinthetők, akiknek a thrombocytaszáma a normál tartomány alsó határa (lower limit of normal range – LLN) alatt volt, haemolysis jeleit mutatták, például a szérum LDH-szintjük meghaladta a normál tartomány felső határát, valamint a szérum kreatininszintjük elérte vagy meghaladta az életkornak megfelelő 97. percentilis értéket, anélkül, hogy krónikus dialysisre szorultak volna. A betegek medián életkora 6,5 év volt (tartomány: 5 hónaptól 17 évig). A C10-003 számú aHUS-vizsgálatba bevont betegeknek 5% felett volt az ADAMTS-13 szintje. A betegek 50%-ának volt azonosított komplement regulátor faktor mutációja vagy autoantitestje. Összesen 10 beteg kapott PE/PI kezelést az ekulizumab előtt. A 17. táblázat foglalja össze a C10-003 számú aHUS-vizsgálatba bevont betegek klinikai és betegséggel kapcsolatos főbb kiindulási jellemzőit.

17. táblázat: A C10-003 számú aHUS-vizsgálatba bevont gyermek- és serdülőkorú betegek kiindulási jellemzői

Paraméter	1 hónaptól <12 évig (n = 18)	Összes beteg (n = 22)
Az aHUS diagnózisának felállításától a vizsgálati készítmény első dózisának alkalmazásáig eltelt idő (hónap), medián érték (minimum, maximum)	0,51 (0,03; 58)	0,56 (0,03; 191)
A TMA jelenlegi klinikai manifesztációjától a vizsgálati készítmény első dózisáig eltelt idő (hónap), medián érték (minimum, maximum)	0,23 (0,03; 4)	0,20 (0,03; 4)
Thrombocytaszám a vizsgálat kezdetén ($\times 10^9/l$), medián érték (minimum, maximum)	110 (19; 146)	91 (19; 146)
LDH-szint a vizsgálat kezdetén (E/l), medián érték (minimum, maximum)	1510 (282; 7164)	1244 (282; 7164)
eGFR (ml/perc/1,73 m ²) a vizsgálat kezdetén, medián érték (minimum, maximum)	22 (10; 105)	22 (10; 105)

A C10-003 számú aHUS-vizsgálatban a betegek legalább 26 héten át kaptak Soliris-t. A kezdeti 26 hetes kezelési időszak befejezése után a betegek többsége a további hosszú távú adagolás mellett döntött. A Soliris-kezelés megkezdését követően az összes betegnél megfigyelték a terminális komplementaktivitás csökkenését. A Soliris csökkentette a komplementmediált TMA-aktivitás jeleit, amit a thrombocytaszámban a vizsgálat kezdetéhez képest a 26. hétre bekövetkezett emelkedés igazolt. Az átlagos ($\pm$ SD) thrombocytaszám a vizsgálat kezdetén észlelt $88 \pm 42 \times 10^9/l$ -es értékről egy hét múlva $281 \pm 123 \times 10^9/l$ -re emelkedett, és ez a hatás 26 héten át fennmaradt (az átlagos thrombocytaszám ($\pm$ SD) a 26. héten: $293 \pm 106 \times 10^9/l$). A vesefunkció a eGFR alapján mérve javult a Soliris-terápia során. A vizsgálat kezdetén dialysisre szoruló 11 beteg közül 9 beteg nem szorult többé dialysisre az ekulizumab-kezelés vizsgálatának 15. napját követően. A terápiás válaszok az 5 hónapostól 17 éves életkorig terjedő valamennyi korcsoportban hasonlóak voltak. A C10-003 számú aHUS-vizsgálatban a Soliris-re adott terápiás válaszok hasonlóak voltak a komplement regulációs faktorproteinek kódoló génekben azonosított mutációkat hordozó, illetve nem hordozó, valamint a H-faktor ellenes autoantitesttel rendelkező, illetve nem rendelkező betegeknél.

A 18. táblázat foglalja össze a C10-003 számú aHUS-vizsgálat hatásossági eredményeit:

18. táblázat: A C10-003 számú prospektív aHUS-vizsgálat hatásossági eredményei

Hatásossági paraméter	1 hónaptól <12 évig (n = 18) a 26. héten	Összes beteg (n = 22) a 26. héten
Haematológiai paraméterek teljes normalizálódása, n (%)	14 (78)	18 (82)
A haematológiai paraméterek teljes normalizálódásának medián időtartama (tartomány) ¹	35 (13; 78)	35 (13; 78)
Teljes TMA-válasz, n (%)	11 (61)	14 (64)
A teljes TMA-válasz medián időtartama, hetek (tartomány) ¹	40 (13;78)	37 (13;78)
TMA-ás eseménytől mentes állapot, n (%) 95%-os CI	17 (94) NA	21 (96) 77; 99
TMA miatti beavatkozások napi gyakorisága (tartomány)		
Ekulizumab-kezelés előtt, medián érték	NA	0,4 (0; 1,7)
Ekulizumab-kezelés alatt, medián érték	NA	0 (0; 1,01)
eGFR-javulás ≥ 15 ml/perc/ $1,73 \cdot m^2$, n (%)	16 (89)	19 (86)
eGFR változása (≥ 15 ml/perc/ $1,73 \cdot m^2$) a 26. héten, medián érték (tartomány)	64 (0; 146)	58 (0; 146)
A krónikus vesebetegség javulása ≥ 1 stádiummal, n (%)	14/16 (88)	17/20 (85)
PE/PI eseménytől mentes állapot (%)	16 (89)	20 (91)
Új dialysis eseménytől mentes állapot, n (%) 95%-os CI	18 (100) NA	22 (100) 85;100

¹ Az adatbázis lezárásáig (2012. október 12.), a Soliris-kezelés 44 hetes medián időtartama mellett (tartomány: 1 adag - 88 hét).

Gyermek- és serdülőkorú, aHUS-ban szenvedő betegeknek a Soliris-szal végzett hosszabb távú (1 naptól 107 hétig terjedő, 55 hetes medián időtartamú) kezelés a klinikailag jelentős javulás magasabb előfordulási gyakoriságával járt együtt. Amikor a Soliris-kezelést több mint 26 héten át folytatták, további egy betegnél (összesen a betegek 68%-ánál) sikerült teljes TMA-választ, és további két betegnél (összesen a betegek 91%-ánál) a hematológiai paraméterek normalizálódását elérni. Az utolsó értékelés időpontjára 22 beteg közül 19-nél (86%) sikerült a vizsgálat kezdetén mért értékhez képest legalább 15 ml/perc/ $1,73 m^2$ értékű javulást elérni az eGFR-ben. Egyetlen beteg sem szorult újonnan kezdett dialízisre a Soliris-kezelés során.

Refrakter generalizált myasthenia gravis

Az ECU-MG-303 vizsgálatban összesen 11, refrakter gMG-ban szenvedő gyermek- és serdülőkorú beteg kapott Soliris-t. A kezelt betegek medián (tartomány) testtömege a kiinduláskor 59,7 kg (37,2-91,2 kg), a szűréskor a medián életkor (tartomány) pedig 15 év (12-17 év) volt. A vizsgálatban résztvevő összes beteg refrakter gMG-ban szenvedett, és az alábbiakban felsoroltak közül egyen vagy többen átesett:

1. Sikertelen kezelés ≥ 1 éven belül legalább 1 IST-vel, definíció szerint: (i) tartós gyengeség a mindennapi tevékenységek romlásával, vagy (ii) myasthenia gravis exacerbáció és/vagy krízis a kezelés alatt, vagy (iii) az IST-ekkel szembeni intolerancia mellékhatás vagy társbetegség(ek) miatt.
2. Fenntartó PE vagy IVIg szükséges a tünetek kontrollálásához (azaz olyan betegek, akiknek rendszeresen PE- vagy IVIg-kezelésre van szükségük az izomgyengeség kezelésére legalább 3 havonta a szűrés előtti 12 hónap során).

Az ECU-MG-303 vizsgálatba bevont, refrakter gMG-ban szenvedő gyermek- és serdülőkorú betegek kiindulási jellemzőit a 19. táblázat tartalmazza.

19. táblázat: Betegdemográfia és jellemzők az ECU-MG-303 vizsgálatban

	Ekulizumab (n = 11)	
Nő	n (%)	9 (81,8%)
MG időtartama (MG diagnózisától a vizsgálati készítmény első napjáig eltelt idő [év])	Átlag (SD) Medián (min, max)	3,99 (2,909) 2,90 (0,1; 8,8)
Kiindulási MG-ADL összpontszám	Átlag (SD) Medián (min, max)	5,0 (5,25) 4,0 (0; 19)
Kiindulási QMG összpontszám	Átlag (SD) Medián (min, max)	16,7 (5,64) 15,0 (10; 28)
MGFA osztályozása a szűréskor	n (%)	
IIa		2 (18,2)
IIb		3 (27,3)
IIIa		3 (27,3)
IIIb		0
IVa		3 (27,3)
IVb		0
Korábbi MG exacerbatióban szenvedő betegek, beleértve a diagnózis óta előforduló MG krízist	n (%)	
Nem		4 (36,4)
Igen		7 (63,6)
Exacerbatio		6 (54,5)
MG krízis		3 (27,3)
Krónikus IVIg-terápia a vizsgálatba való belépéskor	n (%)	
Igen		6 (54,5)
Nem		5 (45,5)
Immunszuppresszáns terápiák száma a kiinduláskor	n (%)	
0		2 (18,2)
1		4 (36,4)
2		5 (45,5)
Betegek bármilyen immunszuppresszáns terápiával ^a a kiinduláskor n (%)	n (%)	
Kortikoszteroidok		8 (72,7)
Azathioprin		1 (9,1)
Mikofenolát-mofetil		2 (18,2)
Takrolimusz		3 (27,3)

^aImmunszuppresszáns terápiák közé tartoztak a kortikoszteroidok, az azathioprin, a ciklofoszfamid, a ciklosporin, a metotrexát, a mikofenolát-mofetil vagy a takrolimusz. A kiinduláskor egy beteg sem kapott ciklosporint, ciklofoszfamidot vagy metotrexátot.

Rövidítések: IVIg = intravénás immunglobulin; max = maximum; MG = myasthenia gravis; MG-ADL = a mindennapi élet során végzett tevékenységeket MG-ban felmérő skála (Myasthenia Gravis Activities of Daily Living profile); MGFA = Amerikai Myasthenia Gravis Alapítvány (Myasthenia Gravis Foundation of America); min = minimum; QMG = myasthenia gravis kvantitatív betegsúlyosság értékelő rendszer (Quantitative Myasthenia Gravis score for disease severity); SD = szórás (standard deviation).

Az ECU-MG-303 vizsgálatban az elsődleges végpont a QMG összpontszám kiindulástól mért időbeli változása volt, függetlenül a mentőterápiától. A Soliris-szal kezelt gyermek- és serdülőkorú betegeknél a QMG összpontszám javulása a kiindulástól az elsődleges értékelés 26 hetes kezelési időszakán keresztül statisztikailag szignifikáns volt. Az ECU-MG-303 vizsgálat elsődleges és a fő másodlagos végpontjainak eredményeit a 20. táblázat tartalmazza.

A Soliris-kezelés hatásossága refrakter gMG-ban szenvedő gyermek- és serdülőkorú betegeknél konzisztens volt a pivotális ECU-MG-301 vizsgálatba bevont, refrakter gMG-ban szenvedő felnőtteknél megfigyeléssel (lásd 10. táblázat).

20. táblázat: Az ECU-MG-303 vizsgálat hatásossági kimenetelei

Hatásossági végpontok: összpontszám változása a kiindulástól a 26. hétig	LS átlag (SEM) 95%-os CI
QMG	-5,8 (1,2) (-8,40; -3,13) n ^a = 10
MG-ADL összpontszám	-2,3 (0,6) (-3,63; -1,03) n ^a = 10
MGC összpontszám	-8,8 (1,9) (-12,92; -4,70) n ^a = 10

^an a betegek száma a 26. héten.

Rövidítések: CI = konfidenciaintervallum; LS = legkisebb négyzetek; MG-ADL = mindennapi élet során végzett tevékenységeket myasthenia gravisban felmérő skála; MGC = myasthenia gravis kompozit QMG = myasthenia gravis kvantitatív betegség súlyosság értékelő rendszer; SEM = az átlag szórása; VAS = vizuális analóg skála.

Az ECU-MG-303 vizsgálatban a QMG összpontszám tekintetében a legalább 5 pontos, illetve az MG-ADL összpontszám tekintetében a legalább 3 pontos javulást elérőket tekintették klinikailag reszpondernek. A klinikai reszponderek aránya a 26. héten a mentőterápiától függetlenül a QMG összpontszám tekintetében 70% volt, a MG-ADL összpontszám tekintetében pedig 50%. Az a 10 beteg, akik teljesítették a 26. heti vizitét, jobb MGFA posztintervenciós státuszt (MGFA-PIS) ért el a 26. héten. 7 beteg (70%) minimális refrakter gMG manifesztációt ért el a 26. héten.

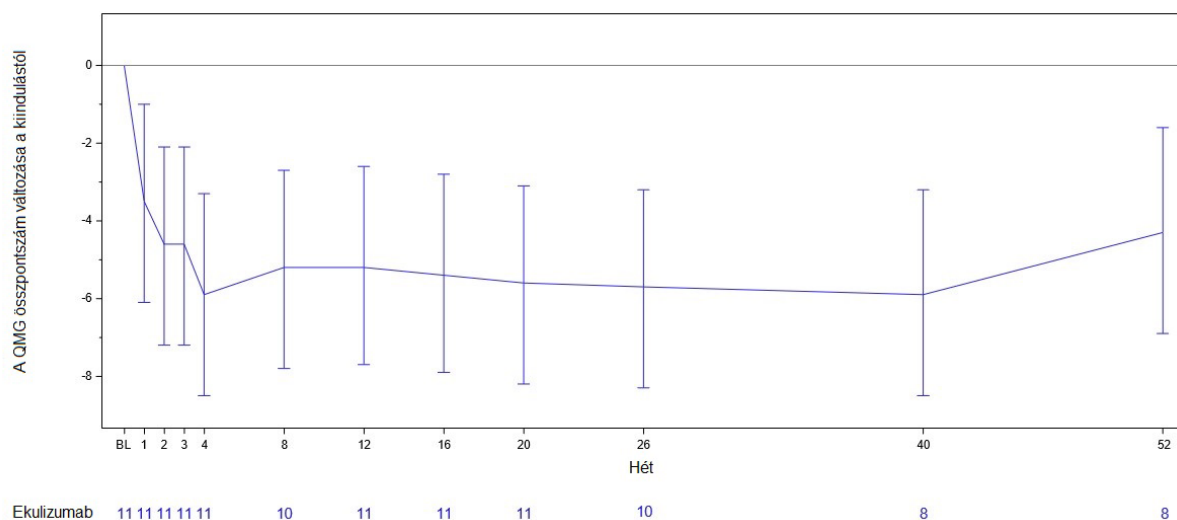
1 betegnél (9,1%) a 22. és a 24. heti vizsgálati vizitek között alkalmazott mentőterápiát (PE) igénylő klinikai állapotromlást (MG krízist) figyeltek meg az elsődleges értékelés kezelési időszaka alatt. Ennek következtében és a kezelőorvos döntése alapján ennél a betegnél a 20. hét után nem végeztek QMG, MG-ADL vagy egyéb hatásossági értékeléseket és a beteg nem lépett be a kiterjesztett szakaszba. További 2 beteg tapasztalt klinikai állapotromlást (MG krízist) a kiterjesztett időszak alatt, ami mentő kezelést igényelt (plasmapheresis és IVIg a klinikai romlás miatt az egyik esetben, és IVIg és 2 kiegészítő ekulizumab-kezelés a második esetben).

A teljes vizsgálati időszak alatt a refrakter gMG-ban szenvedő gyermek- és serdülőkorú betegeknél (ECU-MG-303 vizsgálat) a MG tünetek javulása miatt a 11 beteg közül 4-nél (36,4%) csökkentették az IST vagy az antikolinészteráz napi dózisát az MG tünetek javulása miatt. Egy további betegnél (9,1%) csökkentették, majd emelték a napi adagot a kiterjesztett időszak alatt az MG tüneteinek javulása, illetve súlyosbodása miatt, és 1 beteg kezdett el új kortikoszteroid-kezelést az MG tüneteinek súlyosbodása miatt.

Hosszú távú hatásosság

Minden beteg, aki befejezte az elsődleges kezelési időszakot (n = 10), belépett a legfeljebb 208 hetes kiterjesztett kezelési időszakba. Csak két beteg fejezte be a kiterjesztett időszakot. Nyolc résztvevő szakította meg a vizsgálatot a kiterjesztett időszak alatt, közülük 4 résztvevő átállt a kereskedelmi forgalomban kapható Soliris- vagy Ultomiris-kezelésre, vagy átkerült egy másik, folyamatban lévő Ultomiris gyermekgyógyászati vizsgálatba.

A betegek következetesen fenntartották a választ a vizsgálat során, amely hasonló nagyságrendű volt, mint amit a kezdeti kezelési időszakban jelentettek.



3. ábra: a QMG összpontszámában a kiindulási értékhez képest bekövetkezett változás (LS átlag és 95%-os CI) mentő terápiától függetlenül az 1. hét során az 52. hétig ismételt mérések modellje alapján

Rövidítések: LS = legkisebb négyzetek; CI = konfidenciaintervallum.

Megjegyzés: A kiindulási érték az első vizsgálati gyógyszer-infúzió előtti utolsó rendelkezésre álló értékelési érték.

Megjegyzés: A becslések az MMRM-en [Mixed Model for Repeated Measures, ismételt mérések kevert modellje] alapulnak, amely tartalmazta a vizit feltételeit és a kiindulási értéket.

Az átlag 0-val egyenlő. Összetett szimmetria kovariancia struktúrát alkalmaztak.

Neuromyelitis optica spektrumbetegség

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál eltekint a Soliris vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől NMOSD kezelésében (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Farmakokinetika és gyógyszer-metabolizmus

Biotranszformáció

A humán antitestek a retikuloendoteliális rendszer sejtjeiben sejten belüli emésztésen mennek keresztül. Az ekulizumab kizárólag természetesen előforduló aminosavakat tartalmaz, és nincsenek ismert aktív metabolitjai. A humán antitesteket főként a lizoszomális enzimek bontják le kisebb peptidre és aminosavakra.

Elimináció

A Soliris májon, vesén, tüdön vagy emésztőrendszeren keresztül történő kiválasztásának/eliminációjának értékelésére nem végeztek célzott vizsgálatokat. Egészséges vese esetében az antitestek nem választódnak ki, és méretük kizárja a filtrációjukat.

Farmakokinetikai/farmakodinámiás összefüggés(ek)

Negyven PNH beteg esetén 1-kompartmentes modellt alkalmaztak a farmakokinetikai paraméterek ismételt dózisok utáni értékelésére. Az átlagos clearance-érték $0,31 \pm 0,12$ ml/h/kg, az átlagos megoszlási térfogat $110,3 \pm 17,9$ ml/kg és az átlagos eliminációs félidő $11,3 \pm 3,4$ nap volt. Az egyensúlyi állapot a PNH-ban alkalmazott felnőtt adagolási rend mellett 4 hét alatt alakult ki.

A PNH betegek esetében a farmakodinámiás aktivitás közvetlenül korrelál az ekulizumab szérumkoncentrációjával, és a ≥ 35 mikrogramm/ml felett tartott minimális szint a PNH betegek többségénél a hemolitikus aktivitás gyakorlatilag teljes gátlását eredményezi.

Egy második populációs farmakokinetikai elemzésben a standard egykompartmentes modellt alkalmazták 37 olyan aHUS-ban szenvedő beteg többszöri adagok alkalmazásával kapott farmakokinetikai adatain, akik a C08-002A/B és C08-003A/B vizsgálatokban az ajánlott adagolási rend szerint kapták a Soliris-t. Ebben a modellben a Soliris clearance-e egy 70 kg testtömegű tipikus aHUS-ban szenvedő beteg esetében 0,0139 l/óra volt, az eloszlási térfogat pedig 5,6 l. Az eliminációs felezési idő 297 h (körülbelül 12,4 nap) volt.

A második populációs farmakokinetikai modellt a C10-003. számú aHUS-vizsgálatban az ajánlott adagolásban alkalmazott Soliris-szal kezelt 22 gyermekgyógyászati aHUS-beteg ismételt dózisu farmakokinetikai adataira alkalmazták. A Soliris clearance-e és eloszlási térfogata a testtömegtől függ, ami gyermek- és serdülőkorú betegeknel a testtömeg-kategóriák szerinti adagolási rend alapját képezi (lásd 4.2 pont). A Soliris clearance-értéke gyermek- és serdülőkorú aHUS-betegeknel 70 kg-os testtömeg esetén 10,4 ml/óra, 30 kg-os testtömeg esetén 5,3 ml/óra, 10 kg-os testtömeg esetén pedig 2,2 ml/óra volt, az eloszlási térfogat vonatkozó értékei pedig sorrendben 5,23, 2,76 és 1,21 l voltak. A vonatkozó eliminációs felezési idő csaknem változatlan maradt, és a 349-378 órás tartományba esett (körülbelül 15,5-15,8 nap).

Az ekulizumab clearance-ét és felezési idejét szintén értékelték a plazmacserés beavatkozások során. A plazmacsere az ekulizumab koncentrációjában hozzávetőleg 50%-os csökkenést eredményezett egy 1 órás beavatkozást követően, és az ekulizumab eliminációs felezési ideje 52,4 órára csökkent. Ha a Soliris-t plazmainfüzióban vagy plazmacserében részesülő aHUS-ban szenvedő betegeknek adják, kiegészítő dózis alkalmazása javasolt (lásd 4.2 pont).

A Soliris-szal kezelt betegek mindegyikénél gyorsan és tartósan csökkent a terminális komplementaktivitás, amikor az ajánlottaknak megfelelően alkalmazták a gyógyszert. Az aHUS-ban szenvedő betegek esetében a farmakodinámiás aktivitás egyenes arányosságot mutat az ekulizumab szérumkoncentrációjával, és a mélyponti koncentrációk 50-100 mikrogramm/ml körüli szinteken tartása a terminális komplementaktivitás gyakorlatilag teljes gátlását eredményezi az aHUS-ban szenvedő összes betegnel.

A PNH-ban, aHUS-ban, refrakter gMG-ban és NMOSD-ben szenvedő betegpopulációban megfigyelt farmakokinetikai paraméterek összhangban vannak. PNH-ban, aHUS-ban, refrakter gMG-ban és NMOSD-ben szenvedő betegeknel a 0,5 mikrogramm/ml alatti szabad C5-koncentrációk alapján mért farmakodinámiás aktivitás a terminális komplement aktivitás gyakorlatilag teljes gátlásával korrelál.

Különleges betegcsoportok

A nem, rassz, életkor (idős betegek), illetve vese- vagy májkárosodás fennállása alapján meghatározott speciális betegcsoportok esetében kifejezetten a Soliris farmakokinetikájának értékelésére irányuló célzott vizsgálatokat nem végeztek. A PNH, aHUS, gMG és NMOSD javallatokban végzett klinikai vizsgálatokban gyűjtött adatok populációs farmakokinetikai (PopPK) elemzése azt igazolta, hogy a nem, a rassz, az életkor (geriátriai betegek), illetve a vese- vagy májkárosodás fennállása nem befolyásolja az ekulizumab farmakokinetikáját.

Gyermekek és serdülők

Az ekulizumab farmakokinetikáját az M07-005 vizsgálat során értékelték PNH-ban szenvedő gyermek- és serdülőkorú betegeknel (11 évesnél idősebb és 18 évesnél fiatalabb), a C08-002, C08-003, C09-001r és C10-003 vizsgálat során aHUS-ban szenvedő gyermek- és serdülőkorú betegeknel (2 hónaposnál idősebb és 18 évesnél fiatalabb), valamint az ECU-MG-303 vizsgálat során refrakter gMG-ban szenvedő gyermek- és serdülőkorú betegeknel (12 évesnél idősebb és 18 évesnél fiatalabb). A PopPK analízis kimutatta, hogy a PNH, az aHUS, a refrakter gMG és az NMOSD esetében a testtömeg szignifikáns kovariáns volt, amely testtömeg alapú adagolást igényelt gyermek- és serdülőkorú betegeknel.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Az ekulizumab specificitását a humán szérumban található C5 iránt két *in vitro* vizsgálatban értékelték.

Az ekulizumab szövetközi keresztreaktivitását egy 38 humán szövetből álló panelhez való kötődésének értékelésével vizsgálták. A vizsgálat során tanulmányozott humánszövet-panel C5-expressziója megfelelt a C5-expresszióról megjelent publikációknak, mivel a C5 jelenlétét a simaizomban, a harántcsíkolt izomban és a vese proximális tubulusainak hámlásában jelentették. Nem várt szövetközi keresztreaktivitást nem figyeltek meg.

Az ekulizumabbal reprodukciós állatkísérleteket a farmakológiai hatás nem humán fajoknál tapasztalt hiánya miatt nem végeztek.

Egy egereken végzett, egér C5 elleni helyettesítő antitestet alkalmazó 26-hetes toxicitási vizsgálatban a kezelés a vizsgált toxicitási paraméterek egyikére sem volt hatással. A vizsgálat során a hemolitikus aktivitás gátlása mind a nőstény, mind a hím egereknél hatékony volt.

A helyettesítő, terminális komplement inhibitor antitest alkalmazásával – amellyel a C5-blokád reprodukív biztonságosságát értékelték – egereken végzett reprodukív toxikológiai vizsgálatokban nem figyeltek meg egyértelműen a kezeléssel összefüggő hatásokat vagy mellékhatásokat. Ezek a vizsgálatok a termékenység és a korai embrionális fejlődés, a fejlődési toxicitás, valamint a pre- és postnatalis fejlődés értékelésére terjedtek ki.

Amikor az anya antitest-expozíciója az organogenezis során történt, a 230 utódból két esetben retina dysplasia, egy esetben pedig köldöksérv alakult ki a nagyobb antitest dózissal kitett anyáknál (a testsúly-arányt figyelembe véve kb. az ajánlott maximális humán Soliris dózis négyszeresénél); azonban az expozíció nem növelte a magzati veszteséget és az újszülött halandóságot.

Az ekulizumab genotoxikus és karcinogén potenciálját értékelő állatkísérleteket nem végeztek.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Nátrium-dihidrogén-foszfát (E 339)
Dinátrium-hidrogén-foszfát (E 339)
Nátrium-klorid
Poliszorbát 80 (E 433)
Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

30 hónap.

Hígítás után a gyógyszert azonnal fel kell használni. A kémiai és fizikai stabilitás azonban 2 °C – 8 °C hőmérsékleten bizonyítottan fennmarad 24 órán át.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.
Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Az eredeti csomagolásban lévő Soliris injekciós üvegeket **kizárólag egyetlen, legfeljebb 3 napig tartó időszakra** ki lehet venni a hűtőszekrényből. Ezen időszak elteltével a készítmény visszahelyezhető a hűtőszekrénybe.

A gyógyszer hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

30 ml koncentrátum injekciós üvegben (I. típusú üveg), dugóval (butil, szilikonnal kezelt), valamint rolnizott fémkupakkal (alumínium) lepattintható kupakkal (polipropilén).

Egy darab injekciós üveget tartalmazó kiszerelés.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A beadás előtt meg kell nézni, hogy a Soliris oldat nem tartalmaz-e részecskéket, illetve nem színeződött-e el. Nem szabad felhasználni, ha az oldatban részecskék vagy elszíneződés láthatóak.

Útmutató:

Az elkészítés és a hígítás során be kell tartani a helyes gyakorlatot, különös tekintettel az aszeptizsra.

Az injekciós üveg(ek)ből steril fecskendővel kell felszívni a Soliris teljes mennyiségét.

Fecskendezze az ajánlott adagot egy infúziós zsákba.

Adagoljon az infúziós zsákba hígítószerként 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekciót, 4,5 mg/ml-es (0,45%-os) nátrium-klorid oldatos injekciót vagy 5%-os vizes dextrózoldatot, úgy hígítsa a Soliris- készítményt, hogy az oldat végső koncentrációja 5 mg/ml-es legyen.

Az 5 mg/ml-es hígított oldat végleges térfogata a 300 mg-os adag esetében 60 ml, a 600 mg-os adag esetében 120 ml, a 900 mg-os adag esetében 180 ml, az 1200 mg-os adag esetében pedig 240 ml. Az oldatnak átlátszónak és színtelennek kell lennie.

A hígított oldatot tartalmazó infúziós zsákot finoman mozgassa, hogy a gyógyszer és a hígítószer megfelelően elegyedjen egymással.

Használat előtt hagyni kell, hogy a hígított oldat a környező levegőn szobahőmérsékletűre melegedjen.

Az injekciós üvegben maradt, fel nem használt mennyiséget dobja ki.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/07/393/001

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ
KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2007. június 20.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2012. június 18.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK

A biológiai eredetű hatóanyag gyártóinak neve és címe

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

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

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

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon BT63 5UA
Egyesült Királyság

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

Kockázatminimalizálásra irányuló további intézkedések

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának egyeztetnie kell az oktatási anyagról, egy betegkártyát is beleértve, az egyes illetékes nemzeti hatóságokkal, és ezeket a programokat nemzeti szinten meg kell valósítani annak biztosítása érdekében, hogy:

Az összes olyan orvos, aki felírhatja az ekulizumabot, megkapja a megfelelő oktatási anyagot. Az ekulizumab-kezelésben részesülő valamennyi beteg kapjon egy betegkártyát. A Soliris-t felírni szándékozó orvosok, illetve expedálni szándékozó gyógyszerészek oltási emlékeztetőket kapnak.

Az oktatási anyagot egyeztetni kell az illetékes nemzeti hatósággal, és a következőket kell tartalmaznia:

- alkalmazási előírás;
- betegtájékoztató;
- útmutató egészségügyi szakemberek számára;
- útmutató beteg/szülő/gondozó számára;
- betegkártya;
- a Soliris-t felírni szándékozó orvosok, illetve expedálni szándékozó gyógyszerészek oltási emlékeztetőket kapnak.

Az egészségügyi szakembereknek szóló oktatási anyagnak a következőket kell tartalmaznia:

- alkalmazási előírás;
- útmutató egészségügyi szakemberek számára.

A gyógyszert felíró egészségügyi szakembereknek szóló útmutató a következő kulcsfontosságú üzeneteket kell, hogy tartalmazzon:

- Az ekulizumabbal végzett kezelés fokozza a súlyos fertőzés és sepsis, különösen a *Neisseria meningitidis* és egyéb *Neisseria speciesek*, köztük a disszeminált gonorrhoea kockázatát.
- Minden betegnél monitorozni kell a meningococcus-fertőzés jeleit és tüneteit.
- Szükséges, hogy a betegek *Neisseria meningitidis* elleni oltást kapjanak az ekulizumab alkalmazása előtt két héttel és/vagy antibiotikum prophylaxisban kell részesülniük. A betegeket be kell oltani és újra kell oltani a vakcinázásra vonatkozó hatályos nemzeti irányelvek szerint.
- A következőket el kell magyarázni a betegeknek/szülőknek/gondozóknak, és meg kell győződnie róla, hogy megértették:
 - az ekulizumabbal végzett kezelés kockázata;
 - a sepsis/súlyos fertőzés jelei és tünetei és a szükséges tennivalók;
 - a betegeknek/szülőknek/gondozóknak szóló útmutatók és azok tartalma;

- a betegnek mindig magával kell hordania a betegkártyát, és minden egészségügyi dolgozóval közölnie kell, hogy ekulizumab-kezelésben részesül;
- az oltás és antibiotikum prophylaxis, valamint az újraoltás szükségessége a vonatkozó hatályos nemzeti irányelvek szerint.

A betegnek/szülőnek/gondozónak szóló oktatási anyagnak a következőket kell tartalmaznia:

- betegtájékoztató;
- útmutató beteg/szülő/gondozó számára;
- betegkártya.

A betegnek/szülőnek/gondozónak szóló útmutatónak a következő kulcsfontosságú üzeneteket kell tartalmaznia:

- Az ekulizumabbal végzett kezelés fokozza a súlyos fertőzés, különösen a *Neisseria meningitidis* és egyéb *Neisseria speciestek*, köztük a disszeminált gonorrhoea kockázatát.
- A súlyos fertőzés jelei és tünetei és a sürgős orvosi ellátás szükségessége.
- A betegkártyát és a figyelmeztetést, hogy ezt mindig hordják maguknál a betegek, és az őket kezelő valamennyi egészségügyi szakemberrel közölik, hogy ekulizumab-kezelés alatt állnak.
- Az ekulizumab-kezelés előtt adott meningococcus elleni oltás és/vagy antibiotikum prophylaxis fontossága.
- A beteget be kell oltani és újra kell oltani a vakcinázásra vonatkozó hatályos nemzeti irányelvek szerint.
- Az ekulizumab-kezelés előtt a gyermekeket be kell oltani pneumococcus és *Haemophilus influenzae* ellen.
- Az ekulizumab alkalmazásának abbahagyása/beadásának elhalasztása után a súlyos thromboticus microangiopathiás szövődmények kockázata (aHUS esetében), ennek jelei és tünetei, valamint, hogy az ekulizumab alkalmazásának abbahagyása/beadásának elhalasztása előtt ajánlott konzultálni a gyógyszer felíró orvossal.

A betegkártyának tartalmaznia kell:

- a fertőzés és sepsis jeleit és tüneteit;
- figyelmeztetést, miszerint azonnal orvoshoz kell fordulni, amennyiben a fentiek fennállnak;
- annak közlését, hogy a beteg ekulizumabot kap;
- annak közlését, hogy a betegnek oltást vagy újraoltást kell kapnia a vakcinázásra vonatkozó hatályos nemzeti irányelvek szerint;
- az oltás és az újraoltás dátumát fel kell tüntetni a betegkártyán;
- elérhetőségi adatok, ahonnan az egészségügyi szakember további tájékoztatást kaphat.

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának évente küldenie kell egy emlékeztetőt azoknak az orvosoknak, illetve gyógyszerészeknek, akik ekulizumabot írnak fel/expediálnak, annak érdekében, hogy a gyógyszer felíró szakemberek/gyógyszerészek ellenőrizhessék, szükséges-e az ekulizumab-kezelésben részesülő betegek (újra)oltása.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Soliris 300 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz
ekulizumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

300 mg ekulizumab 30 ml-es injekciós üvegenként (10 mg/ml)

Az ekulizumab egy humanizált monoklonális IgG_{2/4κ} antitest, amelyet rekombináns DNS-technológia segítségével az NS0 sejtvonalon termel.

Hígítást követően az infundálandó oldat végső koncentrációja 5 mg/ml.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: nátrium-klorid, nátrium-dihidrogén-foszfát, dinátrium-hidrogén-foszfát, poliszorbát 80, valamint injekcióhoz való víz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz

1 db 30 ml-es injekciós üveg (10 mg/ml)

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Intravénás alkalmazásra.

Használat előtt hígítandó.

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

Hígítás után a gyógyszert 24 órán belül fel kell használni.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

Alexion Europe SAS

103-105 rue Anatole France

92300 Levallois-Perret

Franciaország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/07/393/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC

SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Egyszer használatos, I. típusú üvegből készült injekciós üveg

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Soliris 300 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz
ekulizumab
intravénás alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt hígítandó.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

30 ml (10 mg/ml)

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Soliris 300 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz ekulizumab

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Soliris és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Soliris alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Soliris-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Soliris-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Soliris és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a Soliris?

A Soliris az ekulizumab nevű hatóanyagot tartalmazza, amely a monoklonális antitestek elnevezésű gyógyszercsoportba tartozik. Az ekulizumab hozzákötődik, és gátolja a szervezet egyik speciális, gyulladásokkeltő fehérjét, ezáltal megakadályozza, hogy a szervezet megtámadja és elpusztítsa a sérülékeny vörsejteket, és károsítsa a veséket, az izmokat, vagy a szemidegeket és a gerincvelőt.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a Soliris?

Paroxizmális nokturnális hemoglobinúria (vörös vérfesték vizeleté, főleg éjjel)

A Soliris-t a vért érintő, paroxizmális nokturnális hemoglobinúria (PNH) [*vörös vérfesték vizeleté, főleg éjjel*] nevű betegségben szenvedő felnőtt és gyermek betegek kezelésére alkalmazzák. A PNH betegek vörsejttestjei elpusztíthatók, ami alacsony vörsejtszámmal (vérszegénység), fáradtsághoz, funkcionális zavarhoz, fájdalomhoz, sötét színű vizelethez, légszomjhoz és vérrögök kialakulásához vezethet. Az ekulizumab gátolhatja a szervezet gyulladásos válaszát, valamint azt a képességét, hogy megtámadja és elpusztítsa a saját sérülékeny PNH vörsejtjeit.

Atípusos hemolitikus urémiás szindróma

A Soliris-t egy bizonyos betegségben, a vérképzőrendszert és a vesét érintő úgynevezett atípusos hemolitikus urémiás szindrómában (aHUS) szenvedő felnőtt és gyermek betegek kezelésére is alkalmazzák. Az aHUS-ban szenvedő betegeknél a vesében és vörsejteketben, köztük a vérlemezkékben is gyulladás keletkezhet, ami alacsony vörsejtszámmal (trombocitopénia és vérszegénység), csökkent vagy leállt veseműködéshez, véralvadékok képződéséhez, fáradtság érzéséhez és a tevékenységek nehéz elvégzéséhez vezethet. Az ekulizumab megakadályozhatja a szervezet gyulladásos válaszát, és azon képességét, hogy a saját sérülékeny vér- és vese-sejtjeit támadja meg és pusztítsa el.

A kezelésre nem reagáló (refrakter) miaszténia grávisz

A Soliris az izmokat érintő, generalizált miaszténia grávisz (gMG) nevű betegség bizonyos típusaiban szenvedő felnőtt, valamint 6 éves és ennél idősebb gyermek- és serdülőkorú betegek kezelésére is alkalmazható. A gMG-ban szenvedő betegek izmait az immunrendszer megtámadhatja és károsíthatja,

ami nagyfokú izomgyengeséghez, a mozgásképeség romlásához, légszomjhoz, rendkívüli fáradékonysághoz, a táplálék vagy folyadék légcsőbe jutásának (aspiráció) kockázatához, valamint a mindennapi élet során végzett tevékenységek jelentős korlátozottságához vezethet. A Soliris az izomösszehúzódás javítása érdekében gátolni képes a szervezet gyulladásos válaszát és azon képességét, hogy a saját izmokat megtámadja és károsítsa, csökkentve ezáltal a betegség tüneteit, és a betegség hatását a mindennapi élet során végzett tevékenységekre. A Soliris kifejezetten olyan betegek számára javallott, akiknél a MG kezelésére rendelkezésre álló egyéb terápiák alkalmazása ellenére fennmaradtak a tünetek.

Neuromielitisz optika spektrumbetegség

A Soliris-t felnőtt betegeknél egy olyan betegség, az úgynevezett neuromielitisz optika spektrumbetegség (NMOSD) bizonyos típusának kezelésére is alkalmazzák, amely túlnyomórészt a szemidegeket és a gerincvelőt érinti. NMOSD-ben szenvedő betegeknél az immunrendszer megtámadja és károsítja a szemideget és a gerincvelőt, ami az egyik vagy mindkét szem kialakuló vaksághoz, illetve a láb vagy a kar gyengeségéhez vagy bénulásához, fájdalmas görcsökhöz, az érzékelés megszűnéséhez és a mindennapi tevékenységek jelentős beszűküléséhez vezethet. A Soliris képes meggátolni a szervezet gyulladásos válaszát, és a folyamatot, amellyel megtámadja és elpusztítja a szemidegeket és a gerincvelőt, csökkentve ezáltal a betegség tüneteit és a betegség mindennapi tevékenységekre gyakorolt hatását.

2. Tudnivalók a Soliris alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Soliris-t:

- Ha allergiás az ekulizumabra vagy egérből származó fehérjékre; más monoklonális antitestekre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- Ha nem részesült meningokokkusz-fertőzés elleni védőoltásban, kivéve, ha a fertőzések kockázatának csökkentése érdekében antibiotikumot szed a védőoltás beadása után 2 hétig.
- Ha meningokokkusz-fertőzésben szenved.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A meningokokkusz és egyéb *Neisseria* fertőzésekre vonatkozó figyelmeztetés

A Soliris-kezelés csökkentheti a fertőzésekkel szembeni természetes védekezőképességét, különösen a meningokokkusz-fertőzést (súlyos meningitist, az agyhártyák fertőzését és szepszist), valamint egyéb *Neisseria* fertőzéseket, köztük a szervezetben elterjedt (disszeminált) gonorreát (kankó) előidéző bizonyos kórokozókkal szemben.

A Soliris alkalmazása előtt egyeztessen kezelőorvosával annak biztosítása érdekében, hogy a kezelés megkezdése előtt legalább 2 héttel megkapja a *Neisseria meningitidis* – egy meningokokkusz-fertőzést okozó baktérium – elleni védőoltást, illetve hogy a védőoltás beadása után legalább 2 hétig antibiotikumot szedjen a fertőzés kockázatának csökkentése érdekében. Győződjön meg róla, hogy a meningokokkusz elleni jelenlegi védőoltása védelmet biztosít. Azzal is tisztában kell lennie, hogy a védőoltás esetleg nem akadályozza meg az ilyen típusú fertőzés kialakulását. Az országos ajánlásokkal összhangban kezelőorvosa kiegészítő intézkedéseket javasolhat a fertőzés megelőzése érdekében.

Ha fennáll Önnél a gonorrhea kockázata, a gyógyszer alkalmazása előtt kérje kezelőorvosa vagy gyógyszerésze tanácsát.

A meningokokkusz-fertőzés tünetei

Mivel igen fontos, hogy a Soliris-szal kezelt betegeknél kialakuló fertőzések egyes típusait gyorsan felismerjék és kezeljék, a jellegzetes tünetek felsorolását tartalmazó kártyát fog kapni, hogy azt magánál tartsa. E kártya neve: „Betegkártya”.

Ha a következő tünetek közül bármelyiket észleli, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát:

- fejfájás émelygéssel vagy hányással;

- fejfájás nyak- vagy hátmerevséggel;
- láz;
- bőrkiütés;
- zavartság;
- erős izomfájdalmak, amelyekhez influenzaszerű tünetek társulnak;
- fényérzékenység.

A meningokokkusz-fertőzés kezelése utazás során

Ha távoli helyre utazik, ahol nem tudja kezelőorvosával felvenni a kapcsolatot, vagy átmenetileg nem tud orvosi kezeléshez jutni, kezelőorvosa megelőző intézkedésként felírhat Önnek egy antibiotikumot a *Neisseria meningitidis* ellen, amelyet magánál kell tartania. Ha a fent említett tünetek bármelyikét tapasztalja, az utasításnak megfelelően antibiotikumokat kell bevennie. Ne feledje, hogy a lehető leghamarabb orvoshoz kell fordulnia, még akkor is, ha az antibiotikumok beszedése után jobban érzi magát.

Fertőzések

Tájékoztassa kezelőorvosát a Soliris alkalmazásának megkezdése előtt, ha bármilyen fertőzése van.

Allergiás reakciók

A Soliris egy fehérjét tartalmaz, és a fehérjék bizonyos embereknél allergiás reakciókat okozhatnak.

Gyermekek és serdülők

A 18 évesnél fiatalabb betegeket *Haemophilus influenzae* és pneumococcus baktériumok okozta fertőzések elleni védőoltásban kell részesíteni.

Idősek

65 év feletti betegek kezelése esetén nincs szükség különleges óvintézkedésekre.

Egyéb gyógyszerek és a Soliris

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Fogamzóképes nők

Fogamzóképes nők esetében megfontolandó hatékony fogamzásgátló módszer alkalmazása a kezelés ideje alatt és azt követően 5 hónapig.

Terhesség/szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Soliris nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A Soliris nátriumot tartalmaz

A 9 mg/ml (0,9%-os) koncentrációjú nátrium-klorid oldatos injekcióval hígított gyógyszer 0,88 g nátriumot (a konyhasó fő összetevője) tartalmaz a maximális adagot jelentő 240 ml-ben, ami megfelel a nátrium ajánlott maximális napi bevitel 44%-ának felnőtteknél. Ezt figyelembe kell vennie, ha azt tanácsolták Önnek, hogy tartson alacsony sótartalmú étrendet.

A 4,5 mg/ml (0,45%-os) koncentrációjú nátrium-klorid oldatos injekcióval hígított gyógyszer 0,67 g nátriumot (a konyhasó fő összetevője) tartalmaz a maximális adagot jelentő 240 ml-ben, ami megfelel

a nátrium ajánlott maximális napi bevitel 33,5%-ának felnőtteknél. Ezt figyelembe kell vennie, ha azt tanácsolták Önnek, hogy tartson alacsony sótartalmú étrendet.

A Soliris poliszorbát 80-at tartalmaz

Ez a gyógyszer 6,6 mg poliszorbát 80-at tartalmaz injekciós üvegenként (30 ml-es injekciós üveg), ami felnőtteknél és 10 kg-nál nagyobb testtömegű gyermekeknél és serdülőknél a maximális adagnál legfeljebb 0,66 mg/ttkg-nak, 5–10 kg testtömegű gyermekeknél pedig legfeljebb 1,32 mg/ttkg-nak felel meg. A poliszorbátok allergiás reakciókat okozhatnak. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha Önnek vagy gyermekének bármilyen ismert allergiája van.

3. Hogyan kell alkalmazni a Soliris-t?

Kezelőorvosa legalább 2 héttel a Soliris-kezelés megkezdése előtt meningokokkusz-fertőzés elleni védőoltást fog Önnek adni, ha előzőleg nem kapott ilyet, vagy korábbi védőoltásának hatása már elmúlt. Ha gyermeke még nem elég idős az oltás beadásához, illetve amennyiben Ön legalább 2 héttel a Soliris-kezelés megkezdése előtt nem részesült védőoltásban, a kezelőorvos a fertőzés kockázatának csökkentése érdekében antibiotikumot rendel a védőoltás beadását követő 2 héten át.

Kezelőorvosa 18 évnél fiatalabb gyermekének védőoltást fog adni a *Haemophilus influenzae* és pneumococcus baktériumok okozta fertőzések ellen a különböző korcsoportokra vonatkozó országos védőoltási ajánlásoknak megfelelően.

Útmutatás a helyes használattal kapcsolatban

Kezelését orvosa vagy más egészségügyi szakember fogja végezni, úgy, hogy egy infúziós zsákból egy csövön keresztül Soliris oldatot juttat az Ön egyik vénájába. Ajánlott, hogy a kezelés eleje, az úgynevezett kezdeti szakasz 4 hétig tartson, és azt a fenntartó szakasz kövesse.

Ha a gyógyszert PNH kezelésére alkalmazza:

Alkalmazása felnőtteknél:

- Kezdeti szakasz:
Az első négy hétben kezelőorvosa minden héten Soliris oldatot tartalmazó intravénás infúziót fog Önnek beadni. Minden infúzió 600 mg-os adagot (2 db 30 ml-es injekciós üveg) fog tartalmazni, és 25 - 45 percig (35 perc $\pm$ 10 perc) fog tartani.
- Fenntartó szakasz:
 - Kezelőorvosa az ötödik héten 900 mg Soliris-t (3 db 30 ml-es injekciós üveg) tartalmazó oldatból álló intravénás infúziót fog Önnek beadni, 25 – 45 (35 perc $\pm$ 10 perc) percen keresztül.
 - Az ötödik hét után kezelőorvosa hosszú távú kezelésként kéthetente 900 mg hígított Soliris-t fog Önnek adni.

Ha a gyógyszert aHUS, refrakter gMG vagy NMOSD kezelésére alkalmazza

Alkalmazása felnőtteknél:

- Kezdeti szakasz:
Kezelőorvosa hígított Soliris-t fog beadni Önnek intravénás infúzióban minden héten az első 4 hét során. Minden egyes infúzió 900 mg-os adagot tartalmaz (3 db 30 ml-es injekciós üveg) és beadása 25 – 45 percig (35 perc $\pm$ 10 perc) tart.
- Fenntartó szakasz:
 - Az ötödik héten kezelőorvosa hígított Soliris-t fog beadni intravénás infúzió formájában, 1200 mg-os adagban (4 db 30 ml-es injekciós üveg) és beadása 25 – 45 percig (35 perc $\pm$ 10 perc) tart.
 - Az ötödik hét után kezelőorvosa 1200 mg-os hígított Soliris adagot fog beadni minden második héten hosszú távú kezelés céljából.

A PNH-ban, aHUS-ban vagy refrakter gMG-ban szenvedő, 40 kg és afeletti testtömegű gyermekeket és serdülőket a felnőttekével megegyező adaggal kell kezelni.

A PNH-ban, aHUS-ban vagy refrakter gMG-ban szenvedő, 40 kg alatti gyermekek és serdülők számára testtömegüktől függően kisebb adag szükséges. Kezelőorvosa ki fogja számolni a megfelelő adagot.

Alkalmazása PNH-ban vagy aHUS-ban szenvedő gyermekeknél és 18 évnél fiatalabb serdülőknél:

Testtömeg	Kezdeti szakasz	Fenntartó szakasz
30 – <40 kg	600 mg hetente az első 2 héten	900 mg a harmadik héten, majd 900 mg minden második héten
20 – <30 kg	600 mg hetente az első 2 héten	600 mg a harmadik héten, majd 600 mg minden második héten
10 – <20 kg	600 mg egyszeri dózis az 1. héten	300 mg a második héten, majd 300 mg minden második héten
5 – <10 kg	300 mg egyszeri dózis az 1. héten	300 mg a második héten, majd 300 mg minden harmadik héten

Plazmacsere terápiaán áteső betegek további adagokat kaphatnak a Soliris-ből.

Minden infúzió után körülbelül egy órán át figyelemmel kísérik az állapotát. Kezelőorvosának utasításait gondosan be kell tartania.

Ha az előírtnál több Soliris-t kapott

Ha azt gyanítja, hogy véletlenül az előírtnál nagyobb adag Soliris-t kapott, kérjük, kezelőorvosától kérjen tanácsot!

Ha véletlenül nem kapja meg az egyik Soliris adagot

Ha elfelejt elmenni a kezelésre, kérjük, haladéktalanul kérjen tanácsot kezelőorvosától, és olvassa el a „Ha idő előtt abbahagyja a Soliris alkalmazását” című alábbi szakaszt.

Ha idő előtt abbahagyja a Soliris alkalmazását a PNH kezelése esetén

A Soliris-kezelés megszakítása vagy befejezése rövid időn belül a PNH tüneteinek súlyosabb formában történő visszatérését eredményezheti. Kezelőorvosa meg fogja Önnel beszélni a lehetséges mellékhatásokat, és elmagyarázza a kockázatokat. Kezelőorvosa gondosan figyelemmel kívánja majd kísérni az Ön állapotát legalább 8 héten keresztül.

A Soliris-kezelés leállításának kockázatai közé tartozik a vörösvértestek fokozott pusztulása, ami a következőket okozhatja:

- vörösvértestszáma jelentősen csökkenhet (vérszegénység),
- zavartság vagy a figyelemben bekövetkező változás,
- mellkasi fájdalom vagy angina jelentkezhet,
- szérum kreatininszintje emelkedhet (veseprobléma), vagy
- trombózis (véralvadék képződés) léphet fel.

Ha a fenti tünetek közül bármelyik jelentkezik, keresse fel kezelőorvosát.

Ha idő előtt abbahagyja a Soliris alkalmazását az aHUS kezelése esetén

A Soliris-kezelés megszakítása vagy befejezése az aHUS tüneteinek visszatérését eredményezheti. Kezelőorvosa meg fogja Önnel beszélni a lehetséges mellékhatásokat, és elmagyarázza a kockázatokat. Kezelőorvosa gondosan figyelemmel kívánja majd kísérni az Ön állapotát.

A Soliris abbahagyásával kapcsolatos kockázatok közé tartozik a vérlemezkék gyulladásának súlyosbodása, amely a következőket okozhatja:

- a vérlemezkék számának jelentős csökkenése (trombocitopénia),
- a vörösvértestek pusztulásának jelentős fokozódása,
- csökkent vizelettermelődés (veseproblémák),
- a szérum kreatininszintjének emelkedése (veseproblémák),
- zavartság vagy a figyelemben bekövetkező változás,
- mellkasi fájdalom vagy mellkasi szorító érzés (angina),

- légszomj, vagy
- trombózis (véralvadék képződés).

Ha a fenti tünetek közül bármelyik jelentkezik, keresse fel kezelőorvosát.

Ha abbahagyja a Soliris alkalmazását a refrakter gMG-ra

A Soliris-kezelés megszakítása vagy abbahagyása a gMG tüneteinek visszatérését idézheti elő. Beszéljen kezelőorvosával, mielőtt abbahagyná a Soliris alkalmazását. Kezelőorvosa meg fogja beszélni Önnel a lehetséges mellékhatásokat és kockázatokat. Ezenkívül kezelőorvosa szeretné majd szoros ellenőrzés alatt tartani az Ön állapotát.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

Ha abbahagyja a Soliris alkalmazását a NMOSD kezelésére

A Soliris-kezelés megszakítása vagy abbahagyása a NMOSD rosszabbodását és visszaesést idézhet elő. Kérjük, a Soliris abbahagyása előtt beszéljen kezelőorvosával. Kezelőorvosa meg fogja Önnel beszélni a lehetséges mellékhatásokat és a kockázatokat. Kezelőorvosa szorosan ellenőrizni kívánja majd az Ön állapotát.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Kezelőorvosa a kezelés előtt meg fogja Önnel beszélni a lehetséges mellékhatásokat, és elmagyarázza Önnek a Soliris kockázatait és előnyeit.

A leggyakrabban jelentett mellékhatás a meningokokkusz szepszis volt.

Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha a meningokokkusz-fertőzés bármilyen tünetét tapasztalja (lásd 2. pont: A meningokokkusz és egyéb *Neisseria* fertőzésekre vonatkozó figyelmeztetés).

Ha nem biztos benne, mit jelentenek az alábbi mellékhatások, kérje meg kezelőorvosát, hogy magyarázza el Önnek.

Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1-et érinthet):

- fejfájás.

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

- tüdőgyulladás (pneumónia), nátha (orr- és torokgyulladás), a húgyutak gyulladása,
- alacsony fehérvérsejtszám (leukopénia), a vörösvértestek számának csökkenése, amely a bőr sápadtságát, gyengeség érzését és légszomjat okozhat,
- alvászavar,
- szédülés, magas vérnyomás,
- felső légúti fertőzés, köhögés, torokfájás (szájüregi-, illetve garatfájdalom), hörghurut, ajakherpesz (herpesz szimplex),
- hasmenés, hányás, hányinger, hasi fájdalom, kiütés, hajhullás, bőrvizketés,
- ízületi fájdalom (kar és láb), végtagfájdalom (kar és láb),
- láz, fáradékonyság, influenzaszerű tünetek,
- infúzióval kapcsolatos reakció.

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

- súlyos fertőzés (meningokokkusz szepszis), szepszis, septicus sokk, vírusos fertőzés, alsó légúti fertőzés, gyomorhurut (gyomor-bélrendszeri fertőzés), hólyaghurut,

- fertőzés, gombás fertőzés, gennygyülem (tályog), a bőr bizonyos típusú fertőzése (cellulitisz), influenza, arcüreggyulladás, fogfertőzés (tályog), ínyfertőzés,
- viszonylag alacsony vérlemezkeszám a vérben (trombocitopénia), egy bizonyos fehérvérsejt fajta, a limfocita számának csökkenése (limfopénia), szívdobogás-érzés,
- súlyos, légzési nehézséget vagy szédülést okozó allergiás reakció (anafilaxiás reakció), túlérzékenység,
- az étvágy csökkenése,
- depresszió, szorongás, hangulatingadozás, alvászavar,
- a test egyes részein kialakuló bizsergés (parestézia), remegés, ízérezésvizsgálatok, ájulás,
- homályos látás,
- fülszűrés, forgó jellegű szédülés,
- hirtelen és gyorsan kialakuló, rendkívül magas vérnyomás, alacsony vérnyomás, hőhullámok, véna rendellenességek,
- nehézlégzés (diszpnoé), orrvérzés, orrdugulás, torokirritáció, orrfolyás,
- hashártyagyulladás (a hasüregi szervek többségét borító szövet gyulladása), székrekedés, étkezést követően kellemetlen érzés a gyomorban (diszpepszia), haspuffadás,
- emelkedett májenzimszintek,
- csalánkiütés, a bőr vörössége, száraz bőr, vörös vagy lila foltok a bőr alatt, fokozott verejtékezés, bőrgyulladás,
- izomgörcsök, izomfájdalom, hát- és nyakfájdalom, csontfájdalom,
- veseműködési zavar, nehéz vagy fájdalmas vizelés (dizúria), vér a vizeletben,
- a hímvessző spontán kialakuló merevedése,
- duzzanat (ödéma), kellemetlen érzés a mellkasban, gyengeség érzése, mellkasi fájdalom, az infúzió beadásának helyén jelentkező fájdalom, hidegrázás,
- a vér azon térfogatának csökkenése, melyet a vörösvértestek töltenek ki, a vörösvértestekben az oxigén szállítását végző fehérje mennyiségének csökkenése.

Ritka (1000 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

- gombás fertőzés (Aspergillus-fertőzés), ízületi fertőzés (bakteriális artritisz), *Haemophilus* fertőzés, ótvár (gennykeltő baktériumok által okozott bőrfertőzés), nemi úton terjedő bakteriális fertőzés (gonorrea),
- bőrdaganat (melanóma), csontvelő-rendellenesség,
- a vörösvértestek szétesése (hemolízis), a sejtek összetapadása, kóros véralvadási faktor, véralvadási zavar,
- pajzsmirigy-túlműködéssel járó betegség (Graves–Basedow-kór),
- furcsa álmok,
- szemirritáció,
- véraláfutások,
- az étel visszafolyása a gyomorból, ínyfájdalom,
- a bőr és/vagy a szemek sárgás elszíneződése (sárgaság),
- a bőr elszíneződései,
- a rágóizmok görcse, ízületi duzzanat,
- menstruációs zavar,
- az infúzióban beadott gyógyszer szivárgása a vénából, furcsa érzés az infúzió beadásának helyén, melegségérzés.

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- májkárosodás.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az **V. függelékben** található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Soliris-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az injekciós üveg címkéjén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

Az eredeti csomagolásban lévő Soliris injekciós üvegeket **kizárólag egyetlen, legfeljebb 3 napig tartó időszakra** ki lehet venni a hűtőszekrényből. Ezen időszak elteltével a készítmény visszahelyezhető a hűtőszekrénybe.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Hígítás után a gyógyszert 24 órán belül fel kell használni.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Soliris?

- A készítmény hatóanyaga az ekulizumab (300 mg/30 ml injekciós üvegenként, azaz 10 mg/ml).
- Egyéb összetevők:
 - nátrium-dihidrogén-foszfát (E 339)
 - dinátrium-hidrogén-foszfát (E 339)
 - nátrium-klorid
 - poliszorbát 80 (E 433) (növényi eredetű)Oldószer: injekcióhoz való víz
- A Soliris nátriumot és poliszorbát 80-at tartalmaz. Lásd 2. pont.

Milyen a Soliris külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Soliris egy koncentrátum oldatos infúzióhoz (30 ml egy injekciós üvegben – kiszerezésenként 1 doboz).

A Soliris egy átlátszó, színtelen oldat.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon BT63 5UA
Egyesült Királyság

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Alexion Europe SAS
Tel: +353 1 800 882 840

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

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

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

Alexion Europe SAS
Tel: +353 1 800 882 840

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Ísland

Slovenská republika

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

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

Italia

Alexion Pharma Italy srl
Tel: +39 02 7767 9211

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Alexion Europe SAS
Τηλ: +357 22490305

Sverige

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

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ illetve ritka betegségekről és azok kezeléséről szóló honlapok címei az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu/>) található.

Használati útmutató a Soliris-szal dolgozó egészségügyi szakemberek számára

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

1- Milyen a Soliris kiszerezése?

A Soliris injekciós üvegenként 300 mg hatóanyagot tartalmaz 30 ml oldatban.

2- Alkalmazás előtt

Az elkészítés és a hígítás során be kell tartani a helyes gyakorlatot, különös tekintettel az aszeptikusra. A Soliris-t egy képzett egészségügyi szakembernek kell az alkalmazásra előkészítenie, aszeptikus technika alkalmazásával.

- Nézze meg, hogy a Soliris oldat nem tartalmaz-e részecskéket, illetve nem színeződött-e el.
- Az injekciós üveg(ek)ből steril fecskendővel kell felszívni a Soliris kívánt mennyiségét.
- Fecskendezze az ajánlott adagot egy infúziós zsákba.
- Hígítsa fel a Soliris-t a végső, 5 mg/ml koncentráció eléréséig (a kiindulási koncentráció felére), a megfelelő mennyiségű hígítószerrel adagolva az infúziós zsákba. A 300 mg-os adaghoz 30 ml Soliris-t (10 mg/ml), illetve 30 ml hígítószerrel kell adni. A 600 mg-os adaghoz 60 ml Soliris-t, illetve 60 ml hígítószerrel kell adni. A 900 mg-os adaghoz 90 ml Soliris-t és 90 ml hígítószerrel kell elegyíteni. Az 1200 mg-os adaghoz 120 ml Soliris-t, illetve 120 ml hígítószerrel kell adni. Az 5 mg/ml-es hígított Soliris oldat végleges térfogata a 300 mg-os adag esetében 60 ml, a 600 mg-os adag esetében 120 ml, a 900 mg-os adag esetében 180 ml, az 1200 mg-os adag esetében pedig 240 ml.
- A hígítószer lehet 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekció, 4,5 mg/ml-es (0,45%-os) nátrium-klorid oldatos injekció vagy 5%-os vizes dextrózoldat.
- A hígított Soliris oldatot tartalmazó infúziós zsákot finoman mozgassa, hogy a gyógyszer és a hígítószer megfelelően elegyedjen egymással.
- Használat előtt hagyni kell, hogy a hígított oldat a környezeti levegőn szobahőmérsékletűre [18°C - 25°C] melegedjen.
- A hígított oldatot tilos mikrohullámú sütőben melegíteni vagy a tárolóhelyiség környezeti hőmérsékletén kívül bármely egyéb hőforrásnak kitenni.
- Az injekciós üvegben maradt, fel nem használt mennyiséget dobja ki.
- A hígított oldat 2°C – 8°C közötti hőmérsékleten legfeljebb 24 órán át tárolható a beadás előtt.

3- A készítmény beadása

- A Soliris intravénás lökés vagy bolus injekcióban nem adható.
- A Soliris-t intravénás infúzióként kell beadni.
- A Soliris hígított oldatát felnőtteknél 25-45 perces ($35\text{ perc} \pm 10\text{ perc}$), 18 év alatti gyermekeknél és serdülőknél 1-4 órás intravénás infúzióként kell beadni a gravitáció elvén működő infúzióval, tűs fecskendő típusú pumpával vagy infúziós pumpával. A betegnek történő beadás során a Soliris hígított oldatát nem szükséges a fénytől védeni.

A beteg állapotát az infúzió beadását követő egy órában figyelni kell. Ha a Soliris beadása során mellékhatás alakul ki, az infúzió adása a kezelőorvos megítélése alapján lassítható vagy leállítható. Ha az infúzió adását lassítják, az infúzió beadásának teljes ideje nem haladhatja meg a két órát felnőttek esetében, valamint a négy órát 18 év alatti gyermekgyógyászati betegek esetében.

4- Különleges kezelés és tárolás

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó. Nem fagyasztható! A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó. Az eredeti csomagolásban lévő Soliris injekciós üvegeket **kizárólag egyetlen, legfeljebb 3 napig tartó időszakra** ki lehet venni a hűtőszekrényből. Ezen időszak elteltével a készítmény visszahelyezhető a hűtőszekrénybe. A dobozon és az injekciós üveg címkéjén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.