

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Soliris 300 mg koncentratas infuziniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Ekulizumabas yra humanizuotas monokloninis antikūnas IgG_{2/4κ}, pagamintas NS0 ląstelių linijoje, naudojant rekombinantinės DNR technologiją.

Viename 30 ml flakone yra 300 mg ekulizumabo (10 mg/ml).

Po praskiedimo galutinė infuzijai paruošto tirpalo koncentracija yra 5 mg/ml.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas: natris (5 mmol viename flakone), polisorbatai 80 (6,6 mg viename flakone)

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui.

Skaidrus bespalvis tirpalas, kurio pH yra 7,0.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Soliris skirtas suaugusiems ir vaikams, gydant:

- Paroksizminę naktinę hemoglobinuriją (PNH).
Klinikinė nauda įrodyta, pacientams, kuriems buvo hemolizė ir pasireiškė vienas ar keli klinikiniai simptomai, rodantys didelį ligos aktyvumą, nepriklausomai nuo to ar anksčiau buvo atliktas kraujo perpylimas (žr. 5.1 skyrių).
- Atipinę hemolizinę-ureminę sindromą (aHUS) (žr. 5.1 skyrių).
- Gydymui atsparią (refrakterinę) generalizuotą miasteniją (GM) 6 metų ir vyresniems pacientams, kuriems nustatoma antikūnų prieš acetilcholino receptorių (AChR) (žr. 5.1 skyrių).

Soliris skirtas suaugusiems, gydant:

- Optinio neuromielito spektro sutrikimą (angl. *Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder*, *NMOSD*) pacientams, kuriems nustatoma antikūnų prieš akvaporiną-4 (angl. *anti-aquaporin-4*, *AQP4*) ir kuriems pasireiškia recidyvuojanti ligos eiga (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Soliris sulašinti į veną gali tik kvalifikuotas medicinos darbuotojas, prižiūrint gydytojui, turinčiam hematologinių, inkstų, nervų ir raumenų arba nervų sistemos uždegiminių ligų gydymo patirties.

Galima apsvarstyti galimybę atlikti infuzijas namuose pacientams, kurie gerai toleravo infuzijas gydymo įstaigoje. Pacientai dėl infuzijų atlikimo jiems namuose turi apsispręsti po to, kai šią galimybę įvertins ir rekomenduos gydantis gydytojas. Infuzijas namuose turi atlikti kvalifikuotas sveikatos priežiūros specialistas.

Dozavimas

Paroksizminė naktinė hemoglobinurija (PNH) sergantiems suaugusiems pacientams

PNH dozavimo režimą suaugusiems pacientams (≥ 18 metų) sudaro 4 savaitių pradinis etapas, po kurio seka palaikomasis etapas.

- Pradinis etapas: pirmąsias 4 savaites 600 mg Soliris sulašinama į veną kas savaitę per 25-45 minutes (35 minutes $\pm$ 10 minučių).
- Palaikomasis etapas: penktąją savaitę 900 mg Soliris dozė sulašinama į veną per 25-45 minutes (35 minutes $\pm$ 10 minučių), po to 900 mg Soliris dozė sulašinama į veną per 25-45 minutes (35 minutes $\pm$ 10 minučių) kas 14 ± 2 dienas (žr. 5.1 skyrių).

Atipiniu hemoliziniu-ureminiu sindromu (aHUS), gydymui atsparia (refrakterine) generalizuota miastenija (GM) ir optinio neuromielito spektro sutrikimu (angl. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder, NMOSD) sergantiems suaugusiems pacientams

Sergant aHUS, refrakterine GM ir NMOSD dozavimo režimą suaugusiems pacientams (≥ 18 metų amžiaus) sudaro 4 savaitių pradinis etapas, po kurio seka palaikomasis etapas.

- Pradinis etapas: pirmąsias 4 savaites 900 mg Soliris sulašinama į veną kas savaitę per 25-45 minutes (35 minutes $\pm$ 10 minučių).
- Palaikomasis etapas: penktąją savaitę 1 200 mg Soliris dozė sulašinama į veną per 25-45 minutes (35 minutes $\pm$ 10 minučių), po to 1 200 mg Soliris dozė sulašinama į veną per 25-45 minutes (35 minutes $\pm$ 10 minučių) kas 14 ± 2 dienas (žr. 5.1 skyrių).

Refrakterinė GM

Turimi duomenys rodo, kad klinikinis atsakas paprastai pasiekiamas per 12 gydymo Soliris savaitių. Reikia apsvarstyti, ar nereikia nutraukti gydymo pacientams, kuriems iki 12-osios savaitės nėra gydymo naudos požymių.

PNH, aHUS arba refrakterinė GM sergantiems vaikų populiacijos pacientams

PNH, aHUS arba refrakterinė GM sergantys vaikų populiacijos pacientai, kurie sveria ≥ 40 kg, gydomi laikantis dozavimo suaugusiems rekomendacijų.

PNH, aHUS ir refrakterinė GM sergantiems vaikų populiacijos pacientams, kurie sveria mažiau kaip 40 kg, taikomas toks Soliris dozavimo režimas.

Paciento kūno svoris	Pradinis etapas	Palaikomasis etapas
Nuo 30 iki < 40 kg	600 mg kas savaitę pirmąsias 2 savaites	900 mg trečiąją savaitę; vėliau 900 mg kas 2 savaites
Nuo 20 iki < 30 kg	600 mg kas savaitę pirmąsias 2 savaites	600 mg trečiąją savaitę; vėliau 600 mg kas 2 savaites
Nuo 10 iki < 20 kg	600 mg vienkartinė dozė pirmąją savaitę	300 mg antrąją savaitę; vėliau 300 mg kas 2 savaites
Nuo 5 iki < 10 kg	300 mg vienkartinė dozė pirmąją savaitę	300 mg antrąją savaitę; vėliau 300 mg kas 3 savaites

Soliris tyrimų su PNH ar refrakterine GM sergančiais pacientais, kurių kūno svoris yra mažesnis kaip 40 kg, neatlikta. Soliris dozavimas PNH arba refrakterine GM sergantiems vaikų populiacijos pacientams, kurie sveria mažiau kaip 40 kg, yra toks pat, kaip dozės atsižvelgiant į kūno svorį rekomendacija aHUS sergantiems vaikų populiacijos pacientams. Remiantis turimais farmakokinetikos (FK) / farmakodinamikos (FD) aHUS ir PNH sergančių pacientų, gydomų Soliris, organizme duomenimis, tikėtina, kad taikant šį dozės atsižvelgiant į kūno svorį nustatymo režimą vaikų populiacijos pacientams, veiksmingumo ir saugumo savybės bus panašios į suaugusiųjų. Tikimasi, kad toks kūno svorį atitinkantis dozės nustatymo režimas refrakterine GM sergantiems pacientams, sveriantiems mažiau nei 40 kg, taip pat užtikrins panašų veiksmingumą ir saugumą, kaip suaugusiems.

Reikia skirti papildomas Soliris dozes, kai kartu taikoma plazmaferėzė (PF), plazmos pakeitimas (PP) arba šviežiai šaldytos plazmos infuzija (PI), kaip aprašyta toliau.

Plazmos intervencijos tipas	Paskutinė vartota Soliris dozė	Papildoma Soliris dozė, skiriama su kiekviena PF / PP / PI intervencija	Papildomos Soliris dozės vartojimo laikas
Plazmaferėzė arba plazmos pakeitimas	300 mg	300 mg kiekvienai plazmaferėzės arba plazmos pakeitimo procedūrai	Per 60 minučių po kiekvienos plazmaferėzės arba plazmos pakeitimo
	≥ 600 mg	600 mg kiekvienai plazmaferėzės arba plazmos pakeitimo procedūrai	
Šviežiai šaldytos plazmos infuzija	≥ 300 mg	300 mg vienai šviežiai šaldytos plazmos infuzijai	60 minučių prieš kiekvieną šviežiai šaldytos plazmos infuziją

Santrumpos: PF / PP / PI = plazmaferėzė / plazmos pakeitimas / plazmos infuzija.

Kartu gydant intraveniniu imunoglobulinu (IVIg), reikia skirti papildomą Soliris dozę taip, kaip nurodyta toliau (taip pat žr. 4.5 skyrių).

Paskutinė vartota Soliris dozė	Papildoma Soliris dozė	Papildomos Soliris dozės vartojimo laikas
≥ 900 mg	600 mg vieno IVIg ciklo metu	Kiek galima greičiau po IVIg ciklo
≤ 600 mg	300 mg vieno IVIg ciklo metu	

Santrumpa: IVIg = intraveninis imunoglobulinas

Gydymo stebėjimas

aHUS sergančius pacientus būtina nuolat stebėti, ar neatsiranda trombinės mikroangiopatijos (TMA) požymių ir simptomų (žr. 4.4 skyrių, „aHUS laboratorinis stebėjimas“).

Gydymą Soliris rekomenduojama tęsti visą paciento gyvenimą, išskyrus tuos atvejus, kai gydymo nutraukimas yra kliniškai būtinas (žr. 4.4 skyrių).

Senyvi pacientai

Soliris galima skirti 65 metų ir vyresniems pacientams. Nėra jokių įrodymų, kad gydant vyresnio amžiaus pacientus, reikalingos kokios nors ypatingos atsargumo priemonės, nors Soliris vartojimo patirties šių pacientų grupėje yra nedaug.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.1 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Soliris saugumo ir veiksmingumo, gydant pacientus, kurių kepenų funkcija sutrikusi, tyrimų neatlikta.

Vaikų populiacija

Soliris saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 6 metų vaikams, kuriems diagnozuota refrakterinė GM, neiširti.

Soliris saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 18 metų vaikams, kuriems diagnozuotas *NMOSD*, neištirti.

Vartojimo metodas

Vaisto į veną negalima sušvirkšti iš karto arba boliuso būdu. Soliris reikia vartoti tik infuzijos į veną būdu taip, kaip aprašyta toliau.

Vaistinio preparato skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

Soliris praskiesto tirpalo infuzija turi būti leidžiama į veną per 25-45 minutes

(35 minutes $\pm$ 10 minučių) suaugusiesiems ir per 1-4 valandas jaunesniems kaip 18 metų vaikų populiacijos pacientams naudojant lašelinę, automatinę švirkštinę pompą arba infuzinę pompą.

Leidžiant pacientui, praskiestą tirpalą apsaugoti nuo šviesos nebūtina.

Po infuzijos pacientus reikia vieną valandą stebėti. Jei vartojant Soliris pasireiškia šalutiniai reiškiniai, gydytojo nuožiūra būtina sulėtinti infuzijos greitį arba ją iš viso nutraukti. Jei infuzijos greitis sumažinamas, bendra infuzijos trukmė suaugusiesiems negali viršyti dviejų valandų, o jaunesniems kaip 18 metų vaikų populiacijos pacientams – keturių valandų.

Saugumo duomenų, pagrindžiančių namuose atliekamas infuzijas, yra nedaug, todėl namuose rekomenduojama imtis papildomų atsargumo priemonių, pavyzdžiui: turėti reikalingų priemonių skubiam infuzijos sukeltų reakcijų ar anafilaksijos gydymui. Infuzijos sukeltos reakcijos aprašytos šios PCS 4.4 ir 4.8 skyriuose.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas ekulizumabui, pelių proteinams arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Gydymo Soliris negalima pradėti pacientams, kurie (žr. 4.4 skyrių):

- nėra galutinai išgydyti nuo *Neisseria meningitidis* infekcijos;
- nėra paskiepyti nuo *Neisseria meningitidis*, nebent jiems taikomas profilaktinis gydymas atitinkamais antibiotikais iki kol praeis 2 savaitės po vakcinacijos.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Nemanoma, kad Soliris daro poveikį PNH sergančių pacientų anemijos aplaziniam komponentui.

Meningokokinė infekcija

Vartojant Soliris, dėl jo veikimo mechanizmo padidėja pacientų imlumas meningokokinei infekcijai (*Neisseria meningitidis*). Gali pasireikšti ir bet kurios kitos serogrupės meningokokinė liga. Siekiant sumažinti infekcijos riziką, likus mažiausiai dviem savaitėms iki gydymo Soliris pradžios, visi pacientai turi būti paskiepyti, nebent Soliris vartojimo atidėjimo rizika nusveria galimą pavojų susirgti meningokokine infekcija. Pacientams, kuriems gydymas Soliris pradedamas praėjus mažiau kaip 2 savaitėms po skiepavimo keturvalente vakcina nuo meningokokinės infekcijos, turi būti taikomas profilaktinis gydymas atitinkamais antibiotikais iki kol praeis 2 savaitės po vakcinacijos. Dažniausių patogeninių meningokokinių serogrupių prevencijai rekomenduojama vartoti vakciną prieš A, C, Y, W 135 serogrupes. Taip pat rekomenduojama vartoti vakciną prieš B serogrupę, jei ji prieinama. Pacientai turi būti skiepijami pagal galiojančias nacionalines vakcinų vartojimo medicininės gaires.

Vakcinacija gali toliau aktyvuoti komplementą. Dėl šios priežasties komplemento sukeltomis ligomis, įskaitant PNH, aHUS, refrakterinę GM ir *NMOSD*, sergantiems pacientams, gali sustiprėti esamos ligos požymiai ir simptomai, tokie kaip hemolizė (PNH), TMA (aHUS), pasunkėti GM (refrakterinės GM atveju) arba pasireikšti atkrytis (*NMOSD* atveju). Todėl atlikus rekomenduojamą vakcinaciją, pacientus reikia atidžiai stebėti dėl ligos simptomų pasireiškimo.

Vakcinacijos gali nepakakti, norint išvengti meningokokinės infekcijos. Reikia atsižvelgti į oficialias rekomendacijas dėl tinkamo antibakterinių medžiagų naudojimo. Pranešta apie sunkios arba mirtinos meningokokinės infekcijos atvejus Soliris gydytiems pacientams. Soliris gydomiems pacientams meningokokinės infekcijos dažnai pasireiškia sepsiu (žr. 4.8 skyrių). Visus pacientus būtina stebėti, kad pirmieji meningokokinės infekcijos simptomai būtų nedelsiant įvertinti, įtarus infekciją, ir, jei reikia, pacientai gydomi atitinkamais antibiotikais. Pacientus reikia informuoti apie šiuos požymius bei simptomus, dėl kurių jie turėtų nedelsiant kreiptis medicininės pagalbos. Gydytojas turi aptarti su pacientu gydymo Soliris naudą ir riziką, pateikti pacientui informacinę brošiūrą ir paciento saugumo kortelę (aprašymas pateiktas pakuotės lapelyje).

Kitos sisteminės infekcijos

Gydymą Soliris dėl jo veikimo mechanizmo reikia apdairiai skirti pacientams, sergantiems aktyviomis sisteminėmis infekcijomis. Gali padidėti pacientų imlumas infekcijoms, ypač *Neisseria* ir kapsulę turinčių bakterijų sukeltoms infekcijoms. Nustatytos sunkios infekcijos, kurias sukelia *Neisseria* rūšys (kitos nei *Neisseria meningitidis*), įskaitant diseminuotas gonokokines infekcijas. Informacija pacientams turi būti pateikta pakuotės lapelyje, kad jie būtų geriau susipažinę su galinčiomis kilti sunkiomis infekcijomis, jų požymiais bei simptomais. Gydytojai turi informuoti pacientus apie gonorėjos profilaktiką.

Reakcijos į infuziją

Vartojant Soliris, gali pasireikšti reakcijos į infuziją arba imunogeniškumas, kuris gali sukelti alergines arba padidėjusio jautrumo reakcijas (įskaitant anafilaksiją). Klinikinių tyrimų metu 1 (0,9 %) refrakterine GM sergančiam pacientui pasireiškė reakcija į infuziją, dėl kurios reikėjo nutraukti Soliris vartojimą. PNH, aHUS, refrakterine GM arba *NMOSD* sergantiems vaikų populiacijos pacientams sunkių reakcijų į infuziją, dėl kurių reikėtų nutraukti Soliris vartojimą, nepasireiškė. Gydymą Soliris būtina nutraukti visiems pacientams, kuriems pasireiškė sunkios reakcijos į infuziją, ir jiems turi būti skiriamas atitinkamas gydymas.

Imunogeniškumas

Visų klinikinių tyrimų su Soliris gydomais pacientais metu retais atvejais buvo nustatytas antikūnų atsakas. Placebu kontroliuojamų PNH tyrimų metu žemo antikūnų atsako dažnumas (3,4 %) buvo panašus į placebą vartojusių pacientų atsako dažnumą (4,8 %).

Atliekant tyrimą elektrochemiliuminescenciniu (ECL) metodu, 3 iš 100 (3 %) aHUS sergančių pacientų, gydomų Soliris, aptikta antikūnų prieš Soliris. 1 iš 100 (1 %) aHUS sergančių pacientų nustatytos mažos teigiamos neutralizuojančių antikūnų vertės.

Atliekant placebu kontroliuojamą refrakterinės GM tyrimą, 26 savaitių trukmės aktyvaus gydymo metu nė vienam (0 iš 62) Soliris gydytam pacientui antikūnų prieš vaistą susidarymo nenustatyta, tačiau atliekant refrakterinės GM tęstinį tyrimą, iš viso 3 iš 117 (2,6 %) visų pacientų bet kurio apsilankymo po tyrimo pradžios metu buvo gauti teigiami antikūnų prieš vaistą (APV) rezultatai. Teigiami APV rezultatai buvo laikini, nes tolesnių apsilankymų metu teigiamų titrų nenustatyta, ir šiems pacientams nebuvo klinikinių duomenų, rodančių teigiamų APV titrų poveikį.

Atliekant placebu kontroliuojamą *NMOSD* tyrimą, 2 iš 95 (2,1 %) Soliris gydytų pacientų po tyrimo pradžios nustatytas antikūnų prieš vaistą susidarymas. Abiejų pacientų organizme neutralizuojančių antikūnų nenustatyta. Teigiami APV mėginiai buvo mažo titro ir laikini. Nebuvo pastebėta antikūnų išsivystymo sąryšio su klinikiniu atsaku ar šalutiniu poveikiu.

Imunizacija

Prieš pradėdant gydymą Soliris, rekomenduojama pradėti imunizuoti PNH, aHUS, refrakterine GM ir *NMOSD* sergančius pacientus pagal galiojančias imunizacijos rekomendacijas. Be to, likus mažiausiai 2 savaitėms iki gydymo Soliris pradžios, visi pacientai turi būti skiepijami nuo meningokokinės infekcijos, nebent Soliris vartojimo atidėjimo rizika nusveria galimą pavojų susirgti meningokokine infekcija. Pacientams, kuriems gydymas Soliris pradėdamas praėjus mažiau kaip 2 savaitėms po skiepavimo keturvalente vakcina nuo meningokokinės infekcijos, turi būti taikomas profilaktinis gydymas atitinkamais antibiotikais iki kol praeis 2 savaitės po vakcinacijos. Dažniausių patogeninių meningokokinių serogrūpių prevencijai rekomenduojama vartoti vakcinas prieš A, C, Y, W 135 serogrūpes. Taip pat rekomenduojama vartoti vakciną prieš B serogrūpę, jei ji prieinama (žr. „Meningokokinė infekcija“).

Jaunesni kaip 18 metų pacientai turi būti skiepijami nuo *Haemophilus influenzae* ir pneumokokinės infekcijos, griežtai laikantis nacionalinių vakcinacijos rekomendacijų kiekvienai amžiaus grupei.

Vakcinacija gali toliau aktyvuoti komplementą, dėl šios priežasties komplemento sukeltomis ligomis, įskaitant PNH, aHUS, refrakterinę GM ir *NMOSD*, sergantiems pacientams, gali sustiprėti esamos ligos požymiai ir simptomai, tokie kaip hemolizė (PNH), TMA (aHUS), pasunkėti GM (refrakterinės GM atveju) arba pasireikšti atkrytis (*NMOSD* atveju). Todėl atlikus rekomenduojamą vakcinaciją, pacientus reikia atidžiai stebėti dėl ligos simptomų pasireiškimo.

Gydymas antikoagulantais

Gydymas Soliris neturi įtakoti antikoagulantų vartojimo.

Gydymas imunosupresantais ir cholinesterazės inhibitoriais

Refrakterinė GM

Sumažinus imunosupresanto ir cholinesterazės inhibitoriaus dozę arba nutraukus jų vartojimą, reikia atidžiai stebėti, ar pacientams neatsiranda ligos pasunkėjimo požymių.

Optinio neuromielito spektro sutrikimas

Sumažinus imunosupresanto dozę arba nutraukus vartojimą, reikia atidžiai stebėti, ar pacientams nėra galimo *NMOSD* atkryčio požymių ir simptomų.

PNH laboratorinis stebėjimas

PNH sergantiems pacientams turi būti nuolat stebimi intravaskulinės hemolizės požymiai ir simptomai, įskaitant laktatdehidrogenazės (LDH) aktyvumą serume. PNH sergantys pacientai, gydomi Soliris, taip pat turi būti analogiškai stebimi, sekant intravaskulinės hemolizės požymius, matuojant LDH aktyvumą, ir palaikomojo gydymo etapo metu (maždaug kas 12 dienų) pagal 14 ± 2 dienų dozavimo grafiką vartojamos dozės gali būti pakoreguotos.

aHUS laboratorinis stebėjimas

aHUS sergantys pacientai, gydomi Soliris, turi būti stebimi, sekant trombinės mikroangiopatijos požymius, matuojant trombocitų kiekį, LDH aktyvumą ir kreatinino koncentraciją serume, ir palaikomojo gydymo etapo metu (maždaug kas 12 dienų) pagal 14 ± 2 dienų dozavimo grafiką vartojamos dozės gali būti pakoreguotos.

Gydymo nutraukimas PNH sergantiems pacientams

PNH sergantys pacientai, kurių gydymas Soliris nutraukiamas, taip pat turi būti atidžiai stebimi, siekiant nustatyti sunkios intravaskulinės hemolizės požymius ir simptomus. Intravaskulinė hemolizė laikoma sunkia, kai LDH aktyvumas serume yra didesnis už buvusį prieš gydymą, ir kartu pasireiškia šie reiškiniai: per vieną savaitę ar mažiau PNH klonų dydis sumažėja daugiau nei 25 % (absoliutus

sumažėjimas dėl praskiedimo stokos atlikus kraujo perpylimą); per vieną savaitę ar mažiau hemoglobino koncentracija tampa mažesnė nei < 5 g/dl arba sumažėja daugiau nei > 4 g/dl; angina; psichinės būklės pokyčiai; 50 % padidėja kreatinino koncentracija serume arba pasireiškia trombozė. Pacientai, kuriems gydymas Soliris nutrauktas, turi būti stebimi mažiausiai 8 savaites dėl sunkios hemolizės arba kitų reakcijų.

Jeigu po gydymo Soliris nutraukimo pasireiškia sunki hemolizė, apsvaustomos šios procedūros / gydymas: kraujo perpylimas (konservuota eritrocitų [raudonųjų kraujo ląstelių, angl. *red blood cells*, *RBC*] masė) arba pakaitinis kraujo perpylimas, jei tėkmės citometrijos būdu nustatyta, kad PNH *RBC* yra > 50 % bendro *RBC* kiekio; antikoaguliacijos priemonės; gydymas kortikosteroidais; pakartotinis gydymas Soliris. Atliekant PNH klinikinius tyrimus, 16 pacientų gydymas Soliris buvo nutrauktas. Tyrimų metu sunkios hemolizės atvejų nenustatyta.

Gydymo nutraukimas aHUS sergantiems pacientams

Kai kuriems pacientams trombinės mikroangiopatijos (TMA) komplikacijos atvejų nustatyta ne anksčiau kaip nuo 4 ir iki 127 savaičių baigus Soliris gydymą. Gydymą galima nutraukti tik tuo atveju, jeigu pagrįsta mediciniškai.

aHUS klinikinių tyrimų metu 61 paciento (21 vaikų populiacijos paciento) gydymas Soliris buvo nutrauktas, jie buvo stebimi laikotarpį, kurio mediana – 24 savaitės. Penkiolika sunkios trombinės mikroangiopatijos (TMA) komplikacijos atvejų po gydymo nutraukimo nustatyta 12 pacientų ir 2 sunkios TMA komplikacijos atvejai nustatyti 2 papildomiems pacientams, kurie vartojo mažesnes už patvirtintas Soliris dozes (žr. 4.2 skyrių). Sunkios TMA komplikacijos atvejai nustatyti pacientams, nepriklausomai nuo to, ar jiems buvo nustatyta genetinė mutacija, didelė polimorfizmo rizika arba autoantikūnai. Papildomi, sunkių medicininių komplikacijų atvejai nustatyti pacientams, kuriems pasireiškia sunkus inkstų funkcijos pablogėjimas, su liga susijusios hospitalizacijos ir progresavimas iki paskutinės inkstų ligos stadijos, kuriai būtina dializė. Nepaisant to, jog Soliris po gydymo nutraukimo buvo pradėtas vartoti iš naujo, vienam pacientui inkstų liga progresavo iki paskutinės stadijos.

Jeigu aHUS sergantiems pacientams nutraukiamas gydymas Soliris, turi būti atidžiai stebimi sunkių trombinės mikroangiopatijos komplikacijų požymiai ir simptomai. Norint nuspėti arba išvengti sunkios trombinės mikroangiopatijos komplikacijos atvejų aHUS sergantiems pacientams, po Soliris gydymo nutraukimo, stebėjimo nepakanka.

Sunkios trombinės mikroangiopatijos komplikacijos po gydymo nutraukimo įvardijamos (i) kaip bet kurios dvi arba kartotiniu matavimu bet kuri viena iš toliau išvardytų: trombocitų kiekio sumažėjimas 25 % ar daugiau, lyginant su pradiniu trombocitų kiekiu arba piko metu, taikant gydymą Soliris; kreatinino koncentracijos serume padidėjimas 25 % ar daugiau, palyginti su pradine ar mažiausia taikant gydymą Soliris; arba LDH aktyvumo serume padidėjimas 25 % ar daugiau, palyginti su pradiniu ar mažiausiu taikant gydymą Soliris; arba (ii) bet kuri viena iš toliau išvardytų: psichinės būklės pokyčiai arba traukuliai; angina arba dispnėja; arba trombozė.

Jeigu po gydymo Soliris nutraukimo pasireiškia sunkios trombinės mikroangiopatijos komplikacijos, apsvaustomas pakartotinis gydymas Soliris, palaikomoji terapija taikant PP / PI, arba atitinkamos organų palaikomosios priemonės, įskaitant palaikomąją inkstų dializę, kvėpavimo palaikymą dirbtiniu plaučių ventiliavimu ar antikoaguliacijos priemonės.

Refrakterinės GM gydymo nutraukimas

Soliris vartojimas gydant refrakterinę GM ištirtas tik jo vartojant ilgą laiką. Reikia atidžiai stebėti, ar pacientams, kuriems nutrauktas gydymas Soliris, neatsirado ligos pasunkėjimo požymių ir simptomų.

NMOSD gydymo nutraukimas

Soliris vartojimas NMOSD gydyti buvo tiriamas tik ilgalaikio vartojimo sąlygomis ir Soliris vartojimo nutraukimo poveikis nebuvo nustatytas. Reikia atidžiai stebėti, ar pacientams, kurie nutraukė gydymą Soliris, neatsirado galimo NMOSD atkryčio požymių ir simptomų.

Mokomoji medžiaga

Visi gydytojai, ketinantys skirti Soliris, turi būti susipažinę su gydytojams skirtomis Soliris skyrimo rekomendacijomis. Gydytojas turi aptarti su pacientu Soliris gydymo naudą ir riziką, pateikti pacientui informacinę brošiūrą ir paciento saugumo kortelę.

Pacientams turi būti nurodyta, kad jeigu pasireiškia karščiavimas, galvos skausmas kartu su karščiavimu ir (arba) kaklo raumenų sustingimas ar jautrumas šviesai, būtina nedelsiant kreiptis medicininės pagalbos, kadangi tai gali būti meningokokinės infekcijos požymiai.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Natris

Praskiedus natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu, šio vaistinio preparato didžiausioje 240 ml dozėje yra 0,88 g natrio, tai atitinka 44,0 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos suaugusiems, kuri yra 2 g natrio.

Praskiedus natrio chlorido 4,5 mg/ml (0,45 %) injekciniu tirpalu, šio vaistinio preparato didžiausioje 240 ml dozėje yra 0,67 g natrio, tai atitinka 33,5 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos suaugusiems, kuri yra 2 g natrio.

Polisorbatas 80

Kiekviename šio vaistinio preparato flakone (30 ml flakone) yra 6,6 mg polisorbato 80, tai atitinka 0,66 mg/kg arba mažiau, vartojant didžiausią dozę suaugusiems pacientams ir vaikų populiacijos pacientams, sveriantiems daugiau kaip 10 kg, bei atitinka 1,32 mg/kg arba mažiau, vartojant didžiausią dozę vaikų populiacijos pacientams, sveriantiems nuo 5 iki mažiau kaip 10 kg. Polisorbitai gali sukelti alerginių reakcijų.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimų neatlikta. Remiantis galimu slopinamuoju ekulizumabo poveikiu nuo komplemento priklausomam rituksimabo citotoksiškumui, ekulizumabas gali mažinti numatomą farmakodinaminį rituksimabo poveikį.

Nustatyta, kad plazmos pakeitimas (PP), plazmaferezė (PF), šviežiai šaldytos plazmos infuzija (PI) ir intraveninis imunoglobulinas (IVIg) gali mažinti ekulizumabo koncentraciją serume. Tokiu atveju reikia skirti papildomą ekulizumabo dozę. Rekomendacijas, kai kartu taikomas gydymas PP, PF, PI arba IVIg, žr. 4.2 skyriuje.

Gali sumažėti kartu su intraveniniu imunoglobulinu (IVIg) vartojamo ekulizumabo veiksmingumas. Reikia atidžiai stebėti, ar nemažėja ekulizumabo veiksmingumas.

Vartojant ekulizumabą kartu su naujagimių Fc receptoriaus (FcRn) blokatoriais, gali sumažėti sisteminė ekspozicija ir sumažėti ekulizumabo veiksmingumas. Reikia atidžiai stebėti, ar nemažėja ekulizumabo veiksmingumas.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Reikia apsvarstyti galimybę vaisingo amžiaus moterims gydymo ekulizumabu metu ir bent 5 mėnesius po paskutinės gydymo ekulizumabu dozės vartojimo naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą nėštumui išvengti.

Nėštumas

Gerai kontroliuojamų tyrimų, kuriuose dalyvautų ekulizumabu gydomos nėščios moterys, neatlikta. Duomenys apie ribotą skaičių nėštumų, kurių metu buvo vartota ekulizumabo (duomenų yra mažiau

kaip apie 300 nėštumo baigtis), rodo, kad nėra padidėjusios vaisiaus apsigimimų ar toksinio poveikio vaisiui ar naujagimiui rizikos. Tačiau, kadangi trūksta gerai kontroliuojamų tyrimų, lieka neaiškumų. Todėl, prieš pradėdant gydymą ekulizumabu ir gydymo metu nėščioms moterims reikia atlikti individualią rizikos ir naudos analizę. Jeigu manoma, kad nėštumo metu toks gydymas yra būtinas, rekomenduojama atidėti motinos ir vaisiaus stebėseną laikantis vietinių rekomendacijų.

Ekulizumabo poveikio gyvūnų reprodukcijai tyrimų neatlikta (žr. 5.3 skyrių).

Žinoma, kad žmogaus IgG prasiskverbia per žmogaus placentos barjerą, todėl ekulizumabas gali slopinti terminalinio komplemento aktyvumą vaisiaus kraujotakoje. Todėl Soliris nėščioms moterims galima skirti tik neabejotinai būtinais atvejais.

Žindymas

Poveikio žindomiems naujagimiams / kūdikiams nesitikima, kadangi nepakankami turimi duomenys rodo, kad ekulizumabas į motinos pieną neišsiskiria. Tačiau, kadangi turimų duomenų nepakanka, žindymo naudą vystymuisi ir sveikatai reikia nagrinėti kartu su klinicine būtinybe motinai vartoti ekulizumabą ir bet kokią nepageidaujamą poveikį žindomam vaikui, kurį galimai sukelia ekulizumabas arba esama motinos būklė.

Vaisingumas

Specifinių ekulizumabo poveikio vaisingumui tyrimų neatlikta.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Soliris gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių santrauka

Patvirtinantys saugumo duomenys buvo gauti iš 33 klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo 1 555 ekulizumabą vartoję pacientai komplemento sukeltų ligų, įskaitant PNH, aHUS, refrakterinę GM ir NMOSD, populiacijose. Dažniausiai pasireiškianti nepageidaujama reakcija buvo galvos skausmas (dažniausiai pasireiškė pradiniam dozavimo etapui), o sunkiausia nepageidaujama reakcija buvo meningokokinė infekcija.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias buvo pranešta savanoriškai arba kurios buvo stebimos pasibaigusios ekulizumabo, įskaitant PNH, aHUS, refrakterinę GM ir NMOSD, klinikinių tyrimų metu, išvardytos 1 lentelėje. Nepageidaujamos reakcijos, kurių pasireiškimas, gydant ekulizumabu, buvo labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$) arba retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), išvardytos pagal organų sistemų klases ir pirmenybę turinčius terminus. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė: Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos ekulizumabo klinikiniuose tyrimuose dalyvavusiems pacientams, įskaitant sergančiuosius PNH, aHUS, refrakterine GM ir *NMOSD*, o taip pat po preparato registracijos

MedDRA organų sistemos klasė	Labai dažnas (≥ 1/10)	Dažnas (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10)	Nedažnas (nuo ≥ 1/1 000 iki < 1/100)	Retas (nuo ≥ 1/10 000 iki < 1/1 000)
Infekcijos ir infestacijos		Pneumonija, viršutinių kvėpavimo takų infekcija, bronchitas, nazofaringitas, šlapimo takų infekcija, burnos pūslelinė	Meningokokinė infekcija ^b , sepsis, sepsinis šokas, peritonitas, apatinių kvėpavimo takų infekcija, grybelinė infekcija, virusinė infekcija, abscesas ^a , celiulitas, gripas, virškinimo trakto infekcija, cistitas, infekcija, sinusitas, gingivitas	<i>Aspergillus</i> infekcija ^c , bakterinis artritas ^c , gonokokinė šlapimo ir lyties takų infekcija, <i>Haemophilus</i> sukelta infekcija, impetiga
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)				Piktybinė melanoma, mielodisplazinis sindromas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		Leukopenija, anemija	Trombocitopenija, limfopenija	Hemolizė*, nenormalus krešėjimo faktorius, raudonųjų kraujo ląstelių agliutinacija, koagulopatija
Imuninės sistemos sutrikimai			Anafilaksinė reakcija, padidėjęs jautrumas	
Endokrininiai sutrikimai				Greivso (<i>Graves</i>) liga
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai			Sumažėjęs apetitas	
Psichikos sutrikimai		Nemiga	Depresija, nerimas, nuotaikų kaita, miego sutrikimas	Nenormalūs sapnai
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas	Svaigulys	Parestezija, tremoras, disgeuzija, sinkopė	
Akių sutrikimai			Neaiškus regėjimas	Junginės dirginimas
Ausų ir labirintų sutrikimai			Spengimas ausyse, galvos svaigimas (<i>vertigo</i>)	
Širdies sutrikimai			Palpitacija	
Kraujagyslių sutrikimai		Hipertenzija	Piktybinė hipertenzija, hipotenzija, karščio pylimas, venų sutrikimai	Hematoma

MedDRA organų sistemos klasė	Labai dažnas (≥ 1/10)	Dažnas (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10)	Nedažnas (nuo ≥ 1/1 000 iki < 1/100)	Retas (nuo ≥ 1/10 000 iki < 1/1 000)
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		Kosulys, ryklės ir gerklų skausmas	Dispėja, epistaksė, ryklės dirginimas, nosies užsikimšimas, rinorėja	
Virškinimo trakto sutrikimai		Diarėja, vėmimas, pykinimas, pilvo skausmas	Vidurių užkietėjimas, dispepsija, pilvo pūtimas	Gastroezofaginio reflukso liga, dantenų skausmas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai				Gelta
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		Išbėrimas, niežėjimas, alopecija	Dilgėlinė, eritema, petechija, hiperhidrozė, sausa oda, dermatitas	Odos depigmentacija
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		Artralgija, mialgija, galūnių skausmas	Raumenų spazmai, kaulų skausmas, nugaros skausmas, kaklo skausmas	Trizmas, sąnarių patinimas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai			Inkstų nepakankamumas, dizurija, hematurija	
Lytinės sistemos ir krūtys sutrikimai			Spontaniška varpos erekcija	Menstruacinio ciklo sutrikimas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		Pireksija, nuovargis, į gripą panaši liga	Edema, diskomfortas krūtinėje, astenija, krūtinės skausmas, skausmas infuzijos vietoje, drebulys	Ekstravazacija, parestezija infuzijos vietoje, karščio pojūtis
Tyrimai			Alaninaminotransferazės aktyvumo padidėjimas, aspartataminotransferazės aktyvumo padidėjimas, gama glutamiltransferazės aktyvumo padidėjimas, hematokrito sumažėjimas, hemoglobino koncentracijos sumažėjimas	Teigiamas Kumbso tyrimo rezultatas ^c
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos		Su infuzija susijusi reakcija		

Įtraukti tyrimai: astmos (C07-002), aHUS (C08-002, C08-003, C10-003, C10-004), dermatomiozito (C99-006), refrakterinės GM (C08-001, ECU-MG-301, ECU-MG-302, ECU-MG-303), optinio neuromielito spektro sutrikimas (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), psoriazės (C99-007), RA

(C01-004, C97-001, C99-001, E01-004, E99-001), STEC-HUS (C11-001), SLE (C97-002). *MedDRA* versija 26.1.

*Žr. skyrelį „Pasirinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas“.

^a Abscesas apima šias pirmenybinių terminų grupes: galūnės abscesas, gaubtinės žarnos abscesas, inkstų abscesas, poodinis abscesas, danties abscesas, kepenų abscesas, perirektalinis abscesas, rektalinis abscesas.

^b Meningokokinė infekcija apima šias pirmenybinių terminų grupes: meningokokinė infekcija, meningokokinis sepsis, meningokokinis meningitas.

^c Nepageidaujamos reakcijos į vaistą (NRV), apie kurias pranešta po vaistinio preparato registracijos.

Pasirinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Visų klinikinių tyrimų metu sunkiausia nepageidaujama reakcija buvo meningokokinis sepsis, kuriuo dažnai pasireiškė meningokokinės infekcijos *Soliris* gydomiems pacientams (žr. 4.4 skyrių).

Nustatyti kiti *Neisseria* rūšių atvejai, įskaitant sepsį, kurį sukėlė *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria sicca* / *subflava*, nepatikslinka *Neisseria spp.*

Antikūnų į *Soliris* nustatyta 2 % pacientų, sergančių PNH, naudojant fermentinės imunosorbcinės analizės (angl. *enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA*) tyrimo metodą, 3 % pacientų, sergančių aHUS, ir 2 % pacientų, sergančių *NMOSD*, naudojant ECL tyrimo metodą. Refrakterinės GM placebo kontroliuojamuose tyrimuose antikūnų prieš vaistą nenustatyta. Kaip ir kitų baltymų atveju, galimas imunogeniškumas.

PNH klinikinių tyrimų metu nustatyta hemolizės atvejų praleidus *Soliris* dozę arba ją pavartojus pavėluotai (taip pat žr. 4.4 skyrių).

aHUS klinikinių tyrimų metu gauta pranešimų apie trombinės mikroangiopatijos komplikacijos atvejus, praleidus *Soliris* dozę arba ją suvartojus pavėluotai (taip pat žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija

PNH tyrimo M07-005 vaikų populiacijoje saugumo PNH sergantiems pacientams vaikams ir paaugliams (nuo 11 iki mažiau kaip 18 metų) duomenys buvo panašūs į PNH sergančių suaugusiųjų. Vaikų populiacijos pacientams dažniausiai nustatyta nepageidaujama reakcija buvo galvos skausmas.

Saugumo aHUS tyrimuose C08-002, C08-003, C09-001r ir C10-003 dalyvavusiems aHUS sergantiems vaikų populiacijos pacientams (amžius nuo 2 mėnesių iki mažiau kaip 18 metų) duomenys buvo panašūs į suaugusių aHUS sergančių pacientų. Saugumo duomenys skirtingo amžiaus vaikų populiacijos pogrupiuose yra panašūs.

Saugumo į tyrimą ECU-MG-303 įtrauktiems refrakterine GM sergantiems vaikų populiacijos pacientams (nuo 12 iki mažiau kaip 18 metų) duomenys buvo panašūs į suaugusių refrakterine GM sergančių pacientų.

Senyvų žmonių populiacija

Bendrųjų saugumo savybių skirtumų tarp senyvų žmonių (≥ 65 metų) ir jaunesnių refrakterine GM sergančių pacientų (< 65 metų) nepastebėta (žr. 5.1 skyrių).

Pacientai, sergantys kitomis ligomis

Kitų klinikinių tyrimų saugumo duomenys

Patvirtinantys saugumo duomenys buvo gauti iš 12 užbaigtų klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo 934 ekulizumabą vartoję pacientai, suskirstyti į kitas grupes pagal ligą, skirtingą nuo PNH, aHUS, refrakterinės GM arba *NMOSD*. Nevakcinuotas pacientas, kuris dalyvavo tyrimuose su idiopatinės membraninės glomerulonefropatijos diagnoze, susirgo meningokokiniu meningitu. Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta kitomis nei PNH, aHUS, refrakterinė GM arba *NMOSD* ligomis sergantiems pacientams, buvo panašios į pasireiškusias PNH, aHUS, refrakterine GM arba *NMOSD*

sergantiems pacientams (žr. 1 lentelę anksčiau). Specifinių nepageidaujamų reakcijų šių klinikinių tyrimų metu nenustatyta.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Nė vieno klinikinio tyrimo metu pranešimų apie perdozavimo atvejus negauta.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – komplemento inhibitoriai, ATC kodas – L04AJ01.

Soliris yra rekombinantinis humanizuotas monokloninis antikūnas IgG_{2/4κ}, kuris prisijungia prie žmogaus komplemento C5 baltymo ir slopina terminalinio komplemento aktyvavimą. Soliris antikūnas sudarytas iš žmogaus pastoviųjų sričių ir antikūnų komplementarumą apsprendžiančių pelės sričių sekų, kurios įterptos į žmogaus lengvųjų bei sunkiųjų grandinių kintamąsias sritis. Soliris sudarytas iš dviejų 448 aminorūgščių sunkiųjų grandinių ir iš dviejų 214 aminorūgščių lengvųjų grandinių. Jo apytikrė molekulinė masė – 148 kDa.

Soliris gaminamas pelių mielomos (NS0 ląstelių linija) terpėje ir valomas afininės chromatografijos bei jonų kaitos būdais. Pagrindinės vaisto medžiagos gamintojo procesas taip pat apima specifinio virusų inaktyvinimo ir šalinimo etapus.

Veikimo mechanizmas

Ekulizumabas, veikioji Soliris medžiaga, yra terminalinio komplemento inhibitorius, kuris prisijungia išskirtinai prie komplemento proteino C5 su didele trauka, tokiu būdu trukdydamas jo skilimui į C5a ir C5b ir neleisdamas susidaryti terminalinių komplementų kompleksui C5b-9. Ekulizumabas išsaugo ankstyvuosius komplemento aktyvacijos komponentus, kurie būtini mikroorganizmų opsonizacijai ir imuninių kompleksų klirensui.

Soliris blokuoja nekontroliuojamą terminalinio komplemento aktyvavimą ir po to sekančią komplemento sukeltą intravaskulinę hemolizę PNH sergančių pacientų organizme. Daugumai PNH sergančių pacientų terminalinio komplemento sukeltos intravaskulinės hemolizės slopinimui pakanka maždaug 35 mikrogramų/ml ekulizumabo koncentracijos serume. PNH sergantiems pacientams nuolat skiriant Soliris, staigiai ir ilgam laikui sumažėja terminalinio komplemento sukelta hemolizė.

Soliris blokuoja nekontroliuojamą terminalinio komplemento aktyvavimą ir po to sekančią komplemento sukeltą trombinę mikroangiopatiją aHUS sergančių pacientų organizme. Visiems aHUS sergantiems pacientams, kurie buvo gydomi rekomenduojamomis Soliris dozėmis, buvo stebimas staigus ir ilgalaikis terminalinio komplemento aktyvumo sumažėjimas. Visų aHUS sergančių pacientų terminalinio komplemento slopinimui pakanka maždaug 50-100 mikrogramų/ml ekulizumabo koncentracijos serume. aHUS sergantiems pacientams nuolat skiriant Soliris, staigiai ir ilgam laikui sumažėja terminalinio komplemento sukelta trombinė mikroangiopatija.

Refrakterine GM sergantiems pacientams nekontroliuojamas terminalinio komplemento aktyvinimas sukelia nuo membraną atakuojančio komplekso (MAK) priklausomą lizę ir nuo C5a priklausomą uždegimą nervo-raumens jungties (NRJ) vietoje, o tai sukelia nervo-raumens jungties signalo perdavimo sutrikimą. Ilgą laiką vartojant Soliris, greitai, visiškai ir ilgam nuslopinamas terminalinio komplemento aktyvumas (ekulizumabo koncentracija serume ≥ 116 mikrogramų/ml).

NMOSD sergantiems pacientams nekontroliuojamas terminalinio komplemento aktyvinimas, kurį sukelia autoantikūnai prieš AQP4, sąlygoja membraną atakuojančio komplekso (MAK) susidarymą ir nuo C5a priklausomą uždegimą, kuris sukelia astrocitų nekrozę ir didina hematoencefalinio barjero pralaidumą, taip pat sukelia aplinkinių oligodendrocitų ir neuronų žūtį. Ilgą laiką vartojant Soliris, greitai, visiškai ir ilgam nuslopinamas terminalinio komplemento aktyvumas (ekulizumabo koncentracija serume ≥ 116 mikrogramų/ml).

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Paroksizminė naktinė hemoglobinurija

Soliris saugumas ir veiksmingumas gydant PNH sergančius pacientus, kuriems pasireiškė hemolizė, buvo vertinami randomizuoto, dvigubai koduoto, placebo kontroliuojamo 26 savaitių trukmės tyrimo (C04-001) metu. PNH sergantys pacientai taip pat buvo gydyti Soliris 52 savaitių trukmės vienos grupės tyrimo (C04-002) metu ir ilgalaikio testinio tyrimo metu (E05-001). Prieš pradedant gydymą Soliris, pacientai buvo paskiepyti nuo meningokokinės infekcijos. Visų tyrimų metu ekulizumabą vartojantiems pacientams buvo suleidžiama 600 mg ekulizumabo dozė kas 7 ± 2 dienas 4 savaites, po 7 ± 2 dienų – 900 mg, o vėliau – 900 mg dozė kas 14 ± 2 dienas visą tyrimo laikotarpį. Soliris buvo skiriamas infuzijos į veną būdu per 25-45 minutes (35 minutės ± 10 minučių). Siekiant apibūdinti natūralią negydytų pacientų PNH eigą ir klinikinės gydymo Soliris baigtis, pacientai, sergantys PNH (M07-001), buvo įtraukti į neintervencinį stebėjimo registrą.

C04-001 (*TRIUMPH*) tyrime dalyvavo PNH pacientai, kuriems per praėjusius 12 mėnesių buvo atliktos mažiausiai 4 transfuzijos, be to, tėkmės citometrijos būdu buvo nustatyta, kad PNH raudonųjų kraujo ląstelių yra bent 10 proc. bendro raudonųjų kraujo ląstelių kiekio, o trombocitų kiekis siekė mažiausiai 100 000 mikrolitre. Šiems pacientams atsitiktiniu būdu buvo skiriamas Soliris ($n = 43$) arba placebo ($n = 44$). Prieš atsitiktinę atranką visi pacientai buvo stebimi pirminio stebėjimo laikotarpiu, siekiant patvirtinti, kad būtinas *RBC* perpylimas, ir nustatyti hemoglobino koncentraciją (pradinis lygis), pagal kurią galima būtų įvertinti, kad atitinkamo paciento hemoglobino koncentracija stabilizuota, o perpylimas davė teigiamų rezultatų. Turinčių simptomų pacientų pradinė hemoglobino koncentracija buvo ne didesnė kaip 9 g/dl, o neturinčių simptomų – ne didesnė kaip 7 g/dl. Pirminiai veiksmingumo rodikliai buvo hemoglobino koncentracijos stabilizavimas (pacientai, kurių hemoglobino koncentracija išliko aukštesnė už atitinkamą pradinį lygį ir išvengė bet kokio *RBC* perpylimo visą 26 savaites) ir kraujo perpylimo poreikis. Nuovargis ir su sveikatos būkle susijusi gyvenimo kokybė buvo antriniai vertinamieji rodikliai. Hemolizė daugiausiai buvo stebima matuojant LDH aktyvumą serume, o PNH *RBC* kiekio dalis buvo stebima tėkmės citometrijos būdu. Pacientai, kuriems iki gydymo pradžios buvo skiriami antikoagulantai ir sisteminiai kortikosteroidai, juos toliau vartojo. Pagrindinės pradinės charakteristikos buvo subalansuotos (žr. 2 lentelę).

C04-002 (*SHEPHERD*) nekontroliuojamame tyrime dalyvavo PNH sergantys pacientai, kuriems per praėjusius 24 mėnesius buvo atlikta mažiausiai viena transfuzija, o trombocitų kiekis siekė mažiausiai 30 000 mikrolitre. Šiems pacientams 52 savaites buvo skiriamas Soliris. 63 % pacientų buvo papildomai skiriami antitromboziniai vaistiniai preparatai, o 40 % pacientų – sisteminiai kortikosteroidai. Pradinės charakteristikos pateiktos 2 lentelėje.

2 lentelė: C04-001 ir C04-002 tyrimuose dalyvavusių pacientų demografiniai duomenys ir charakteristikos

Parametras	C04-001		C04-002
	Placebas N = 44	Soliris N = 43	Soliris N = 97
Vidutinis amžius (SN)	38,4 (13,4)	42,1 (15,5)	41,1 (14,4)
Lytis – moteriška (%)	29 (65,9)	23 (53,5)	49 (50,5)
Ankstesnės aplazinės anemijos ar MDS ligos (%)	12 (27,3)	8 (18,7)	29 (29,9)
Kartu vartojami antikoagulantai (%)	20 (45,5)	24 (55,8)	59 (61)
Kartu vartojami steroidai / gydymas imunosupresantais (%)	16 (36,4)	14 (32,6)	46 (47,4)
Nutrauktas gydymas	10	2	1
PRBC vienetai per pastaruosius 12 mėnesių (mediana (Q1,Q3))	17,0 (13,5, 25,0)	18,0 (12,0, 24,0)	8,0 (4,0, 24,0)
Vidutinė Hgb koncentracija (g/dl) nustatyto momentu (SN)	7,7 (0,75)	7,8 (0,79)	DN
LDH aktyvumas prieš gydymą (mediana, V/l)	2 234,5	2 032,0	2 051,0
Laisvas hemoglobinas pradedant tyrimą (mediana, mg/dl)	46,2	40,5	34,9

TRIUMPH tyrimo metu Soliris gydytiems pacientams (lyginant su placebo grupe) žymiai sumažėjo hemolizė ($p < 0,001$) ir tuo pačiu sumažėjo mažakraujystės lygis, t. y. stabilizavosi hemoglobino koncentracija ir sumažėjo RBC perpylimo poreikis (žr. 3 lentelę). Šis poveikis buvo nustatytas visų trijų grupių pacientams, kuriems prieš tyrimą buvo atliktas RBC perpylimas (4-14 vienetų; 15-25 vienetų; > 25 vienetų). Po 3 savaičių gydymo Soliris pacientams sumažėjo nuovargis ir pagerėjo su sveikatos būkle susijusi gyvenimo kokybė. Dėl tyrimo imties dydžio ir trukmės nebuvo įmanoma įvertinti Soliris įtakos trombozės reiškiniams. *SHEPHERD* tyrime iki jo pabaigos dalyvavo 96 iš 97 į tyrimą priimtų pacientų (vienas pacientas mirė nuo trombozės reiškinio). Intravaskulinės hemolizės sumažėjimas, kuris buvo nustatytas pagal LDH aktyvumą serume, išliko visą gydymo laikotarpį ir dėl to buvo išvengta daugiau transfuzijų, sumažėjo RBC perpylimo poreikis ir pacientai jautė mažiau nuovargio. Žr. 3 lentelę.

3 lentelė: C04-001 ir C04-002 tyrimų veiksmingumo rezultatai

	C04-001			C04-002*	
	Placebas N = 44	Soliris N = 43	P – reikšmė	Soliris N = 97	P – reikšmė
Pacientų, kurių hemoglobino koncentracijos stabilizavosi tyrimo pabaigoje, procentinė dalis	0	49	< 0,001	DN	
PRBC vienetų skaičius, perpiltas gydymo metu (mediana)	10	0	< 0,001	0	< 0,001
Išvengta transfuzijų per gydymo laikotarpį (%)	0	51	< 0,001	51	< 0,001
LDH aktyvumas tyrimo pabaigoje (mediana, V/l)	2 167	239	< 0,001	269	< 0,001
LDH AUC tyrimo pabaigoje (mediana, V/l x dienos)	411 822	58 587	< 0,001	-632 264	< 0,001
Laisvas hemoglobinas tyrimo pabaigoje (mediana, mg/dl)	62	5	< 0,001	5	< 0,001
FACIT-Fatigue (veiksmingumo lygis)		1,12	< 0,001	1,14	< 0,001

* C04-002 tyrimo pradinių rodmenų palyginimo su po gydymo gautais rodmenimis duomenys.

C04-001, C04-002 ir kituose pirminiuose tyrimuose dalyvavę 195 PNH sergantys Soliris gydyti pacientai buvo įtraukti į ilgalaikį E05-001 tęstinį tyrimą. Visiems pacientams išliko intravaskulinės hemolizės sumažėjimas per visą Soliris ekspozicijos laikotarpį (kitimo sritis – 10-54 mėnesiai). Lyginant su atitinkamu laikotarpiu prieš gydymą, gydymo metu pasireiškė mažiau trombozės atvejų. Vis dėlto šios išvados padarytos nekontroliuojamų klinikinių tyrimų metu.

PNH registras (M07-001) buvo naudojamas, norint įvertinti Soliris veiksmingumą pacientams, kurie serga PNH ir kuriems anksčiau nebuvo RBC perpylimas. Šiems pacientams nustatytas didelis ligos aktyvumas, kuris apibūdinamas padidėjusia hemolize ($LDH \geq 1,5 \times VNR$) ir susijusiais vienu ar keliais klinikiniais simptomais, tokiais, kaip nuovargis, hemoglobinurija, pilvo skausmas, dusulys (dispėja), anemija (hemoglobinas < 100 g/l), pagrindinis kraujagyslių nepageidaujamas reiškinys (įskaitant trombozę), disfagija arba erekcijos disfunkcija.

PNH registre pacientams, kurie buvo gydomi Soliris, buvo pastebėta sumažėjusi hemolizė ir mažiau susijusių simptomų. Pacientams, kurie 6 mėnesius buvo gydomi Soliris ir kuriems anksčiau nebuvo atliktas RBC perpylimas, LDH aktyvumas (LDH aktyvumo mediana – 305 V/l; 4 lentelė) reikšmingai ($p < 0,001$) sumažėjo. Taip pat 74 % pacientų, be ankstesnių kraujo perpylimų ir kurie buvo gydomi Soliris, pasireiškė kliniškai reikšmingi pagerėjimai, vertinant pagal FACIT-Fatigue balus (t. y. padidėjo 4 arba daugiau taškų) ir 84 % pacientų vertinant pagal EORTC fatigue balus (t. y. sumažėjo 10 ar daugiau taškų).

4 lentelė. Pacientų, kurie serga PNH ir kuriems anksčiau nebuvo atliktas kraujo perpylimas (M07-001) veiksmingumo rezultatai (LDH aktyvumas ir *FACIT-Fatigue*)

M07-001	
Parametras	Soliris Be kraujo perpylimo
LDH aktyvumas pradedant tyrimą (mediana, V/l)	N = 43 1 447
LDH aktyvumas po 6 mėnesių (mediana, V/l)	N = 36 305
Pradinis <i>FACIT-Fatigue</i> balas (mediana)	N = 25 32
<i>FACIT-Fatigue</i> balai paskutinio turimo vertinimo metu (mediana)	N = 31 44

FACIT-Fatigue matuojamas skalėje nuo 0 iki 52, aukštesnės vertės rodo mažesnę nuovargį

Atipinis hemolizinis-ureminis sindromas

Soliris veiksmingumui gydant aHUS sergančius pacientus įvertinti buvo naudojami duomenys iš keturių perspektyviųjų kontroliuojamųjų tyrimų, trijų suaugusiųjų ir paauglių (C08-002A/B, C08-003A/B ir C10-004), vieno vaikų ir paauglių (C10-003), kuriuose dalyvavo 100 pacientų, ir vieno retrospektyviojo tyrimo (C09-001r), kuriame dalyvavo 30 pacientų.

C08-002A/B perspektyvusis, kontroliuojamas, vartojimo atviru būdu tyrimas, kuriame surinkti ankstyvąja aHUS stadija sergantys pacientai, kuriems nustatyti klinikiniai trombinės mikroangiopatijos požymiai: trombocitų kiekis $\leq 150 \times 10^9/l$, nepaisant PP / PI, LDH aktyvumas ir kreatinino koncentracija serume virš normos ribų.

C08-003A/B perspektyvusis, kontroliuojamas, vartojimo atviru būdu tyrimas, kuriame surinkti ilgesnį laiką aHUS sergantys pacientai be aiškių klinikinių trombinės mikroangiopatijos pasireiškimo požymių, kuriems taikoma nuolatinė PP / PI (≥ 1 PP / PI kas dvi savaites ir ne daugiau kaip 3 PP / PI per savaitę, mažiausiai 8 savaites prieš pirmąją dozę). Pacientai iš abiejų perspektyviųjų tyrimų buvo gydomi Soliris 26 savaites, dauguma pacientų buvo įtraukti į ilgalaikį vartojimo atviru būdu tęstinį tyrimą. Į abu perspektyviuosius tyrimus įtrauktų pacientų ADAMTS-13 lygis buvo virš 5 %.

Prieš gydymą Soliris pacientai vakcinuoti nuo meningokokinės infekcijos arba jiems buvo taikomas profilaktinis gydymas atitinkamais antibiotikais iki kol praeis 2 savaitės po vakcinacijos. Visuose tyrimuose Soliris dozė suaugusiems ir paaugliams, kurie serga aHUS, buvo 900 mg kas 7 ± 2 dienas 4 savaites, po 7 ± 2 dienų buvo skiriama 1 200 mg dozė, vėliau – 1 200 mg dozė kas 14 ± 2 dienas visą tyrimo laikotarpį. Soliris buvo suleidžiamas infuzijos į veną per 35 minutes būdu. Dozavimo režimas vaikams ir paaugliams, kurie sveria mažiau kaip 40 kg, buvo apibrėžtas remiantis farmakokinetiniu (FK) modeliavimu, kurio pagalba rekomenduojamos dozės ir vartojimo intervalai nustatyti pagal kūno svorį (žr. 4.2 skyrių).

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo trombocitų kiekio pokyčiai, lyginant su pradiniu, C08-002A/B tyrime ir būklė be trombinės mikroangiopatijos (TMA) požymių C08-003A/B tyrime. Papildomos vertinamosios baigtys buvo TMA intervencijos dažnis, hematologinių rodiklių normalizavimas, pilnas TMA atsakas, LDH pokyčiai, inkstų funkcija ir gyvenimo kokybė. Būklė be TMA požymių buvo apibrėžiama, kai 12 savaitių iš eilės nepasireiškia trombocitų kiekio sumažėjimas > 25 %, lyginant su pradiniu, netaikoma PP / PI ir nauja dializė. TMA intervencijos apibrėžiamos kaip PP / PI ar naujos dializės taikymas. Hematologinių rodiklių normalizavimas apibūdinamas kaip trombocitų kiekio normalizavimas ir LDH aktyvumo palaikymas atliekant ≥ 2 matavimus iš eilės ≥ 4 savaites. Pilnas TMA atsakas apibūdinamas kaip hematologinių rodiklių normalizavimas ir kreatinino koncentracijos kraujyje sumažėjimo ≥ 25 % palaikymas, atliekant ≥ 2 matavimus iš eilės ≥ 4 savaites.

Pradinės charakteristikos nurodytos 5 lentelėje.

5 lentelė. C08-002A/B, C08-003A/B ir C09-001r tyrimuose dalyvavusių pacientų demografiniai duomenys ir charakteristikos

Parametras	C08-002A/B	C08-003A/B
	Soliris N = 17	Soliris N = 20
Laikas nuo pirmosios diagnozės iki atrankos mėnesiais, mediana (mažiausias, didžiausias)	10 (0,26; 236)	48 (0,66; 286)
Laikas nuo esamo klinikinio TMA pasireišimo iki atrankos mėnesiais, mediana (mažiausias, didžiausias)	< 1 (< 1, 4)	9 (1, 45)
PP / PI procedūrų kiekis iki klinikinio TMA pasireišimo, mediana (mažiausias, didžiausias)	17 (2, 37)	62 (20, 230)
PP / PI procedūrų kiekis per 7 dienas iki pirmos ekulizumabo dozės (mažiausias, didžiausias)	6 (0, 7)	2 (1, 3)
Pradinis trombocitų kiekis ($\times 10^9/l$), vidutinis (SN)	109 (32)	228 (78)
Pradinis LDH aktyvumas (V/l), vidutinis (SN)	323 (138)	223 (70)
Pacientai, kuriems mutacija nenustatyta, n (%)	4 (24)	6 (30)

C08-002A/B tyrime dalyvavę pacientai buvo gydomi Soliris mažiausiai 26 savaites. Po pradinio 26 savaitų gydymo etapo dauguma pacientų toliau vartojo Soliris ir buvo įtraukti į tęstinį tyrimą. Vidutinė Soliris vartojimo trukmė aHUS klinikinio tyrimo C08-002A/B metu buvo maždaug 100 savaitų (kitimo sritis – 2–145 savaitės).

Pradėjus vartoti Soliris, buvo stebėtas terminalinio komplemento aktyvumo sumažėjimas ir trombocitų kiekio padidėjimas, lyginant su pradiniais. Terminalinio komplemento aktyvumo sumažėjimas buvo stebimas visiems Soliris pradėjusiems vartoti pacientams. 6 lentelėje apibendrinami aHUS tyrimo C08-002A/B veiksmingumo rezultatai. Visos veiksmingumo vertinamosios baigtys pagerėjo arba buvo išlaikytos 2 gydymo metus. Pilnas TMA atsakas buvo išlaikytas visiems tiriamiesiems, kuriems atsakas pasireiškė. Kai gydymas buvo tęsiamas ilgiau nei 26 savaites, dar dviem papildomais pacientams buvo pasiektas ir išlaikytas pilnas TMA atsakas dėl LDH normalizavimosi (1 pacientui) ir kreatinino koncentracijos serume sumažėjimo (2 pacientams).

Remiantis apskaičiuoto glomerulų filtracijos greičio (aGFG) duomenimis, gydymo Soliris laikotarpiu pagerėjo ir buvo išlaikyta inkstų funkcija. Keturiems iš penkių pacientų, kuriems tyrimo pradžioje buvo būtina dializė, Soliris gydymo laikotarpiu dializę galėjo nutraukti, vienam pacientui atsirado naujos dializės poreikis. Pacientai pranešė apie su sveikata susijusios gyvenimo kokybės pagerėjimą.

C08-002A/B tyrimo metu nustatyta, kad atsakas į aHUS gydymą Soliris buvo panašus tiek pacientams su nustatytomis genų, koduojančių komplemento signalinio faktoriaus baltymus, mutacijomis, tiek be jų.

aHUS C08-003A/B tyrime dalyvavę pacientai buvo gydomi Soliris mažiausiai 26 savaites. Po pradinio 26 savaitų gydymo etapo dauguma pacientų toliau vartojo Soliris ir buvo įtraukti į tęstinį tyrimą. Soliris vartojimo trukmės aHUS tyrimo C08-003A/B metu mediana buvo maždaug 114 savaitų (kitimo sritis – 26–129 savaitės). 6 lentelėje apibendrinami aHUS tyrimo C08-003A/B veiksmingumo rezultatai.

aHUS C08-003A/B tyrimo metu nustatyta, kad atsakas į gydymą Soliris buvo panašus tiek pacientams su nustatytomis genų, koduojančių komplemento signalinio faktoriaus baltymus, mutacijomis, tiek be jų. Terminalinio komplemento aktyvumo sumažėjimas buvo stebimas visiems Soliris pradėjusiems vartoti pacientams. Visi veiksmingumo rodikliai (vertinamosios baigtys) pagerėjo arba buvo išlaikyti 2 gydymo metus. Pilnas TMA atsakas buvo išlaikytas visiems tiriamiesiems, kuriems atsakas pasireiškė. Kai gydymas buvo tęsiamas ilgiau nei 26 savaites, dar šešiems pacientams buvo pasiektas ir išlaikytas pilnas TMA atsakas dėl kreatinino koncentracijos serume sumažėjimo. Nė vienam Soliris gydomam pacientui neprisireikė naujos dializės. Atsižvelgiant į aGFG medianą, gydymo Soliris laikotarpiu pagerėjo inkstų funkcija.

6 lentelė. Perspektyviųjų aHUS tyrimų C08-002A/B ir C08-003A/B veiksmingumo rezultatai

	C08-002A/B N = 17		C08-003A/B N = 20	
	26 savaitę	Po 2 metų ¹	26 savaitę	Po 2 metų ¹
Trombocitų kiekio normalizavimas Visiems pacientams, n (%) (95 % PI)	14 (82) (57-96)	15 (88) (64-99)	18 (90) (68-99)	18 (90) (68-99)
Pacientams, su pradinio kiekio nukrypimais, n/n (%)	13/15 (87)	13/15 (87)	1/3 (33)	1/3 (33)
Būklė be TMA požymių, n (%) (95 % PI)	15 (88) (64-99)	15 (88) (64-99)	16 (80) (56-94)	19 (95) (75-99)
TMA intervencijos dažnis				
Dažnis prieš ekulizumabo vartojimą, per parą, mediana (mažiausias, didžiausias)	0,88 (0,04; 1,59)	0,88 (0,04; 1,59)	0,23 (0,05; 1,09)	0,23 (0,05; 1,09)
Dažnis vartojant ekulizumabą, per parą, mediana (mažiausias, didžiausias)	0 (0, 0,31)	0 (0, 0,31)	0	0
<i>P</i> -reikšmė	<i>P</i> < 0,0001	<i>P</i> < 0,0001	<i>P</i> < 0,0001	<i>P</i> < 0,0001
LIL pagerėjimas ≥ 1 stadija, n (%) (95 % PI)	10 (59) (33-82)	12 (71) (44-90)	7 (35) (15-59)	12 (60) (36-81)
aGFG pokyčio ml/min./1,73 m ² : mediana (kitimo sritis)	20 (-1, 98)	28 (3, 82)	5 (-1, 20)	11 (-42, 30)
aGFG pagerėjimas ≥ 15 ml/min./1,73 m ² , n (%) (95 % PI)	8 (47) (23-72)	10 (59) (33-82)	1 (5) (0-25)	8 (40) (19-64)
Hgb pokytis > 20g/l, n (%) (95 % PI)	11 (65) (38-86) ²	13 (76) (50-93)	9 (45) (23-68) ³	13 (65) (41-85)
Hematologinių rodiklių normalizavimas, n (%) (95 % PI)	13 (76) (50-93)	15 (88) (64-99)	18 (90) (68-99)	18 (90) (68-99)
Pilnas TMA atsakas, n (%) (95 % PI)	11(65) (38-86)	13 (76) (50-93)	5 (25) (9-49)	11 (55) (32-77)

¹Duomenų rinkimo nutraukimo metu (2012 m. balandžio 20 d.)

²C08-002 tyrimas: 3 pacientai vartojo ESA, po gydymo ekulizumabu pradžios, ESA vartojimas nutrauktas.

³C08-003 tyrimas: 8 pacientai vartojo ESA, gydymo ekulizumabu metu, 3 iš jų ESA vartojimas nutrauktas.

LIL – lėtinė inkstų liga

aHUS tyrime C10-004 dalyvavo 41 pacientas, kuriam nustatyti trombinės mikroangiopatijos (TMA) požymiai. Kad būtų atrinkti dalyvauti tyrime, pacientams turėjo būti nustatytas trombocitų kiekis < už apatinę normos ribą (ANR), hemolizės požymiai (pvz., padidėję LDH aktyvumas serume ir kreatinino koncentracija serume, didesni už viršutinę normos ribą (VNR)), be būtinybės taikyti nuolatinę dializę. Pacientų amžiaus mediana buvo 35 (kitimo sritis – 18–80 metų). Visų pacientų, dalyvavusių aHUS tyrime C10-004, ADAMTS-13 lygis buvo virš 5 %. Penkiasdešimt vienam procentui pacientų buvo nustatytos komplemento signalinio faktoriaus mutacijos arba autoantikūnų. Iš viso 35 pacientams prieš ekulizumabo vartojimą buvo taikoma PP / PI. 7 lentelėje apibendrinamos pagrindinės pradinės klinikinės ir su liga susijusios tyrime aHUS C10-004 dalyvavusių pacientų charakteristikos.

7 lentelė. Tyrime aHUS C10-004 dalyvavusių pacientų pagrindinės charakteristikos

Parametras	aHUS tyrimas C10-004 N = 41
Laikas nuo aHUS diagnozės iki pirmos tyrimo dozės (mėnesiai) pavartojimo, mediana (mažiausias, didžiausias)	0,79 (0,03; 311)

Parametras	aHUS tyrimas C10-004 N = 41
Laikas nuo esamo klinikinio TMA pasireiškimo iki pirmos tyrimo dozės skyrimo (mėnesiai), mediana (mažiausias, didžiausias)	0,52 (0,03; 19)
Pradinis trombocitų kiekis ($\times 10^9/l$), mediana (mažiausias, didžiausias)	125 (16; 332)
Pradinis LDH aktyvumas (V/l), mediana (mažiausias, didžiausias)	375 (131; 3 318)
Pradinis aGFG (ml/min./1,73 m ²), mediana (mažiausias, didžiausias)	10 (6; 53)

aHUS tyrimo C10-004 metu pacientai vartojo Soliris mažiausiai 26 savaites. Po pradinio 26 savaičių gydymo etapo dauguma pacientų buvo atrinkti tęsti ilgalaikį dozavimą.

Pradėjus vartoti Soliris, buvo stebimas terminalinio komplemento aktyvumo sumažėjimas ir trombocitų kiekio padidėjimas, lyginant su pradiniais. Gydymas Soliris sumažino komplemento sąlygojamo TMA aktyvumo požymius, tai rodo vidutinis trombocitų kiekio padidėjimas nuo pradinio įvertinimo iki 26 savaitės. aHUS tyrimo C10-004 metu vidutinis ($\pm$ SN) trombocitų kiekis per vieną savaitę padidėjo nuo $119 \pm 66 \times 10^9/l$ (pradinio įvertinimo metu) iki $200 \pm 84 \times 10^9/l$; šis poveikis buvo išlaikytas 26 savaites (vidutinis trombocitų kiekis ($\pm$ SN) 26 savaitę: $252 \pm 70 \times 10^9/l$). Remiantis aGFG duomenimis, gydymo Soliris laikotarpiu pagerėjo inkstų funkcija. Dvidešimt iš 24 pacientų, kuriems pradžioje buvo būtina dializė, Soliris gydymo metu dializę galėjo nutraukti. 8 lentelėje apibendrinami aHUS klinikinio tyrimo C10-004 veiksmingumo rezultatai.

8 lentelė. Perspektyviojo aHUS klinikinio tyrimo C10-004 veiksmingumo rezultatai

Veiksmingumo parametras	aHUS tyrimas C10-004 (N = 41) 26 savaitę
Trombocitų kiekio pokytis per 26 savaites ($10^9/l$)	111 (-122, 362)
Hematologinių rodiklių normalizavimas, n (%)	36 (88)
Hematologinių rodiklių normalizavimo trukmės mediana, savaitės (kitimo sritis) ¹	46 (10, 74)
Pilnas TMA atsakas, n (%)	23 (56)
Pilno TMA atsako trukmės mediana, savaitės (kitimo sritis) ¹	42 (6, 74)
Būklė be TMA požymių, n (%) 95 % PI	37 (90) 77; 97
TMA intervencijos dažnis per parą, mediana (kitimo sritis) Prieš ekulizumabo vartojimą Ekulizumabo vartojimo metu	0,63 (0, 1,38) 0 (0, 0,58)

¹ Duomenų rinkimo nutraukimo metu (2012 m. rugsėjo 4 d.), Soliris vartojimo trukmės mediana buvo 50 savaičių (kitimo sritis – 13–86 savaitės).

Ilgesnis gydymas Soliris (mediana 52 savaitės, kitimo sritis – 15–126 savaitės) buvo susijęs su kliniškai reikšmingais pagerėjimais suaugusiems pacientams, kurie serga aHUS. Kai gydymas Soliris buvo tęsiamas ilgiau nei 26 savaites, trims papildomiems pacientams (63 % iš visų pacientų) pasireiškė pilnas TMA atsakas ir keturiems papildomiems pacientams (98 % iš visų pacientų) normalizavosi hematologiniai rodikliai. Paskutinio vertinimo metu 25 iš 41 paciento (61 %) pasireiškė aGFG pagerėjimas ≥ 15 ml/min./1,73 m², palyginti su pradiniu.

Gydymui atspari (refrakterinė) generalizuota miastenija

Soliris veiksmingumui gydant refrakterine GM sergančius pacientus įvertinti buvo naudojami 139 pacientų, dalyvavusių dviejuose perspektyviuosiuose kontroliuojamuose tyrimuose (tyrimuose C08-001 ir ECU-MG-301) bei viename atvirajame tęstiniame tyrime (tyrime ECU-MG-302), duomenys.

Tyrimas ECU-MG-301 (REGAIN) buvo 26 savaitių trukmės dvigubai koduotas, atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamas, daugiacentris III fazės Soliris tyrimas, kuriame dalyvavo pacientai, kuriems ankstesnis gydymas buvo neveiksmingas ir kuriems liko ligos simptomų. Šimtas aštuoniolika (118) iš 125 (94 %) pacientų užbaigė 26 savaitių trukmės gydymo laikotarpį ir 117 (94 %) pacientų paskui buvo įtraukti į tyrimą ECU-MG-302, atvirąjį, daugiacentrį, ilgalaikį saugumo ir veiksmingumo tęstinį tyrimą, kuriame visi pacientai buvo gydomi Soliris.

Tyrimo ECU-MG-301 metu GM sergantiems pacientams, kurių serologinio antikūnų prieš AChR tyrimo rezultatas buvo teigiamas, būklė pagal Amerikos generalizuotos miastenijos fondo (angl. *Myasthenia Gravis Foundation of America, MGFA*) klinikinę klasifikaciją buvo nuo II iki IV klasės ir bendrasis balas pagal GM-KV skalės įvertinimą buvo ≥ 6 , atsitiktinių imčių būdu buvo paskirta vartoti Soliris (n = 62) arba placebo (n = 63). Visi į tyrimą įtraukti pacientai sirgo refrakterine GM ir atitiko šiuos iš anksto apibrėžtus kriterijus.

1) Bent vienerius metus trukęs gydymas 2 arba daugiau imunosupresantų (juos vartojant kartu arba atskirai) buvo neveiksmingas, t. y., nepaisant gydymo imunosupresantais, pacientų kasdienė veikla vis tiek buvo sutrikusi.

ARBA

2) Gydymas bent vienu imunosupresantu buvo neveiksmingas ir simptomams kontroliuoti reikėjo skirti ilgalaikį plazmos pakeitimą (PP) arba intraveninių imunoglobulinų (IVIg), t. y., raumenų silpnumui gydyti mažiausiai kas 3 mėnesius per praėjusius 12 mėnesių pacientams reikėjo reguliariai skirti PP arba IVIg.

Prieš pradėdant gydymą Soliris, pacientai buvo paskiepyti nuo meningokokinės infekcijos arba 2 savaites po skiepavimo jiems profilaktiškai buvo skiriami atitinkami antibiotikai. Tyrimų ECU-MG-301 ir ECU-MG-302 metu Soliris dozė suaugusiems pacientams, sergantiems refrakterine GM, buvo 900 mg kas 7 ± 2 dienos 4 savaites, paskui 1 200 mg 5-ąją savaitę ± 2 dienos, paskui 1 200 mg kas 14 ± 2 dienos viso tyrimo metu. Soliris buvo sulašinamas infuzijos į veną būdu per 35 minutes.

9 lentelėje pateikiami refrakterine GM sergančių pacientų, įtrauktų į tyrimą ECU-MG-301, pradiniai duomenys.

9 lentelė. Tyrime ECU-MG-301 dalyvavusių pacientų demografiniai duomenys ir ligos charakteristikos

	Soliris (n = 62)	Placebas (n = 63)
Amžius GM diagnozavimo metu (metai), vidurkis (mažiausias, didžiausias)	38,0 (5,9; 70,8)	38,1 (7,7; 78,0)
Moterys, n (%)	41 (66,1)	41 (65,1)
GM trukmė (metai), vidurkis (mažiausias, didžiausias)	9,9 (1,3; 29,7)	9,2 (1,0; 33,8)
Pradinis GM-KV balas		
Vidurkis (SN)	10,5 (3,06)	9,9 (2,58)
Mediana	10,0	9,0
Pradinis KGM balas		
Vidurkis (SN)	17,3 (5,10)	16,9 (5,56)
Mediana	17,0	16,0
≥ 3 ankstesni gydymo imunosupresantais* būdai po diagnozavimo, n (%)	31 (50,0)	34 (54,0)
Pacientų, kurių būklė anksčiau pasunkėdavo, skaičius po diagnozavimo, n (%)	46 (74,2)	52 (82,5)
Pacientų, kuriems anksčiau pasireiškė GM krizė, skaičius po diagnozavimo, n (%)	13 (21,0)	10 (15,9)
Bet kokia anksčiau taikyta dirbtinė plaučių ventiliacija po diagnozavimo, n (%)	15 (24,2)	14 (22,2)
Bet kokia anksčiau taikyta intubacija po diagnozavimo (V klasė pagal MGF4), n (%)	11 (17,7)	9 (14,3)

* Tarp imunosupresantų buvo kortikosteroidai, azatioprinas, mikofenolatas, metotreksatas, ciklosporinas, takrolimuzas arba ciklofosfamidai, tačiau neapsiribojant tik šiais nurodytaisiais.

Tyrimo ECU-MG-301 pirminė vertinamoji baigtis buvo sergančiųjų GM kasdienės veiklos (KV) pobūdžio įvertinimo (GM-KV – paciento praneštų išeičių vertinimas, validuotas sergantiesiems GM) bendrojo balo pokytis nuo pradinio įvertinimo iki 26 savaitės. Pirminė GM-KV analizė buvo blogiausių rangų *ANCOVA* analizė, Soliris vartojusiųjų grupėje vidutinis rangas buvo 56,6, placebo grupėje – 68,3, remiantis 125 tyrimo pacientų duomenimis ($p = 0,0698$).

Pagrindinė antrinė vertinamoji baigtis buvo kiekybinio GM įvertinimo sistemos (KGM – gydytojo praneštų išeičių vertinimas, validuotas sergantiesiems GM) bendrojo balo pokytis nuo pradinio įvertinimo iki 26 savaitės. Pirminė KGM analizė buvo blogiausių rangų *ANCOVA* analizė, Soliris vartojusiųjų grupėje vidutinis rangas buvo 54,7, placebo grupėje – 70,7, remiantis 125 tyrimo pacientų duomenimis ($p = 0,0129$).

Veiksmingumo baigtys pagal nurodytas iš anksto apibrėžtas kartotinių pirminių bei antrinių vertinamųjų baigčių analizes pateikiamos 10 lentelėje.

10 lentelė. Tyrimo ECU-MG-301 veiksmingumo baigčių pokytis nuo pradinio įvertinimo iki 26 savaitės

Veiksmingumo vertinamosios baigtys: bendrojo balo pokytis nuo pradinio įvertinimo iki 26 savaitės	Soliris (n = 62) (SP)	Placebas (n = 63) (SP)	Pokytis vartojant Soliris, palyginti su placebo – vidutinių verčių skirtumas, nustatytas mažiausiųjų kvadratų metodu (95 % PI)	p reikšmė (naudojant kartotinių baigčių analizę)
GM-KV	-4,2 (0,49)	-2,3 (0,48)	-1,9 (-3,3; -0,6)	0,0058
KGM	-4,6 (0,60)	-1,6 (0,59)	-3,0 (-4,6; -1,3)	0,0006
BGM	-8,1 (0,96)	-4,8 (0,94)	-3,4 (-6,0; -0,7)	0,0134
GM-GK15	-12,6 (1,52)	-5,4 (1,49)	-7,2 (-11,5; -3,0)	0,0010

SP = standartinė vidurkio paklaida; PI = pasikliautinis intervalas, BGM = bendrasis GM balas, GM-GK15 = sergančiųjų GM gyvenimo kokybės 15 klausimų anketa.

Tyrimo ECU-MG-301 pacientas, kuriam nustatytas klinikinis atsakas pagal GM-KV, buvo apibrėžiamas kaip pacientas, kurio GM-KV bendrasis balas pagerėjo bent 3 punktais. 26 savaitę pacientų, kuriems nustatytas klinikinis atsakas ir nebuvo skirta gelbstinčiojo gydymo, dalis buvo 59,7 % vartojant Soliris ir 39,7 % vartojant placebo ($p = 0,0229$).

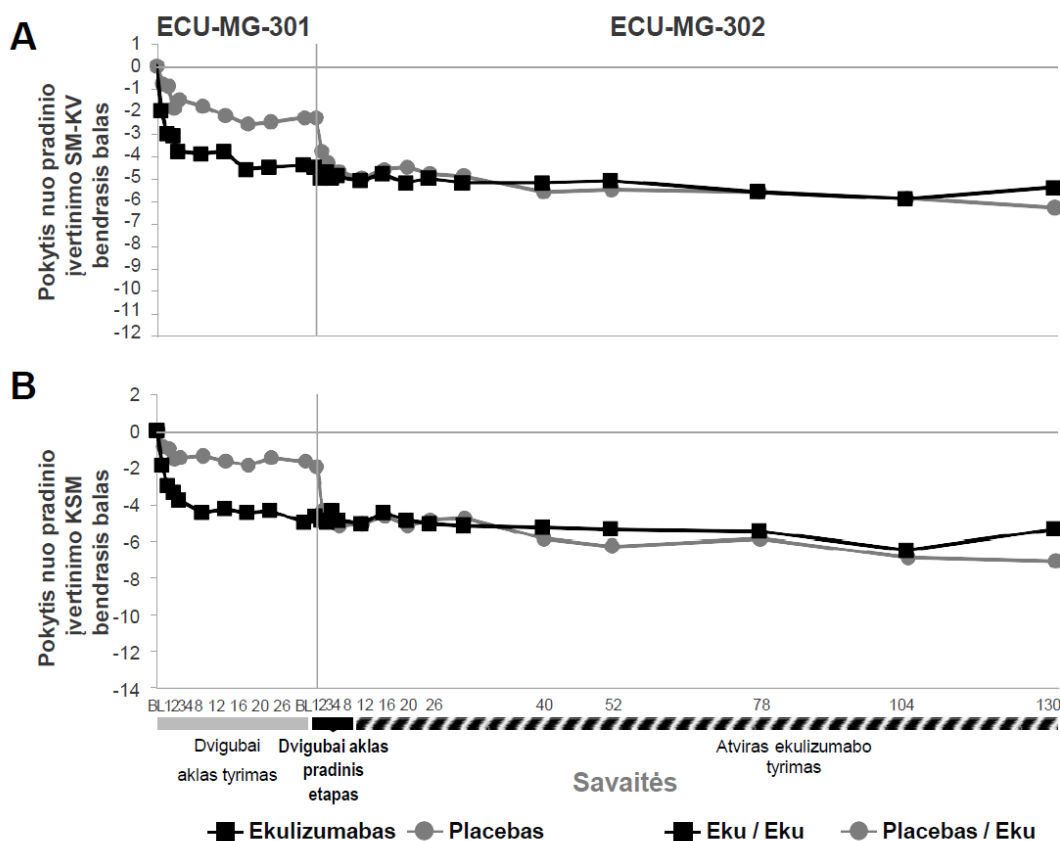
Tyrimo ECU-MG-301 pacientas, kuriam nustatytas klinikinis atsakas pagal KGM, buvo apibrėžiamas kaip pacientas, kurio KGM bendrasis balas pagerėjo bent 5 punktais. 26 savaitę pacientų, kuriems nustatytas klinikinis atsakas ir nebuvo skirta gelbstinčiojo gydymo, dalis buvo 45,2 % vartojant Soliris ir 19 % vartojant placebo ($p = 0,0018$).

11 lentelėje pateikiama pacientų, kuriems per 26 savaites nustatytas klinikinis pablogėjimas, ir pacientų, kuriems reikėjo gelbstinčiojo gydymo, apžvalga.

11 lentelė. Klinikinis pablogėjimas ir gelbstintysis gydymas tyrimo ECU-MG-301 metu

Kintamasis	Statistinis rodmuo	Placebas (N = 63)	Soliris (N = 62)
Bendras pacientų, kuriems nustatytas klinikinis pablogėjimas, skaičius	n (%)	15 (23,8)	6 (9,7)
Bendras pacientų, kuriems reikėjo gelbstinčiojo gydymo, skaičius	n (%)	12 (19,0)	6 (9,7)

117 iš 125 pacientų, įtrauktų į tyrimą ECU-MG-301, paskui buvo įtraukti į ilgalaikį testinį tyrimą (tyrimą ECU-MG-302), kurio metu visi buvo gydomi Soliris. Pacientams, kurie anksčiau tyrimo ECU-MG-301 metu buvo gydomi Soliris, išliko ilgalaikis Soliris poveikis pagal visas vertinamasias baigtis (GM-KV, KGM, BGM ir GM-GK15) per papildomas 130 gydymo ekulizumabu savaitių tyrimo ECU-MG-302 metu. Pacientams, kuriems tyrimo ECU-MG-301 metu buvo skiriamas placebo (tyrimo ECU-MG-302 placebo / ekulizumabo grupė), pagerėjimas pasireiškė pradėjus gydymą ekulizumabu ir išliko ilgiau kaip 130 savaitių tyrimo ECU-MG-302 metu. 1 pav. pateikiamas GM-KV (A) ir KGM (B) pokytis nuo pradinio įvertinimo po 26 gydymo savaitių tyrimo ECU-MG-301 metu ir po 130 gydymo savaitių ($n = 80$ pacientų) tyrimo ECU-MG-302 metu.



1 pav. GM-KV (1A) ir KGM (1B) vidutinis pokytis nuo pradinio įvertinimo tyrimų ECU-MG-301 ir ECU-MG-302 metu

Tyrimo ECU-MG-302 metu gydytojai turėjo galimybę koreguoti bazinį gydymą imunosupresantais. Šio tyrimo metu bent 1 imunosupresanto paros dozė buvo sumažinta 65,0 % pacientų; 43,6 % pacientų gydymas imunosupresantais (GIS) buvo nutrauktas. Dažniausiai GIS buvo keičiamas dėl GM simptomų pagerėjimo.

Klinikinių tyrimų metu 22 (17,6 %) senyvi (> 65 metų) refrakterine GM sergantys pacientai buvo gydomi Soliris. Reikšmingų saugumo ir veiksmingumo skirtumų priklausomai nuo amžiaus nenustatyta.

Optinio neuromielito spektro sutrikimas

Soliris veiksmingumui ir saugumui gydant *NMOSD* sergančius pacientus įvertinti buvo naudojami 143 pacientų, dalyvavusių viename kontroliuojamame tyrime (tyrime ECU-NMO-301), ir 119 pacientų, toliau dalyvavusių viename atvirajame tęstiniame tyrime (tyrime ECU-NMO-302), duomenys.

Tyrimas ECU-NMO-301 buvo dvigubai koduotas, atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamas, daugiacentris, III fazės Soliris tyrimas, kuriame dalyvavo *NMOSD* sergantys pacientai.

ECU-NMO-301 tyrimo metu *NMOSD* sergantys pacientai, kurių serologinio antikūnų prieš AQP4 nustatymo tyrimo rezultatas buvo teigiamas, kuriems anksčiau buvo bent 2 atkryčiai per paskutinius 12 mėnesių arba 3 atkryčiai per paskutinius 24 mėnesius su bent 1 atkryčiu per 12 mėnesių iki tyrimo atrankos ir kurių būklės įvertinimo balas pagal išplėstinę negalios vertinimo skalę (angl. *Expanded Disability Status Scale, EDSS*) buvo ≤ 7 , buvo atsitiktinių imčių būdu santykiu 2:1 atrinkti į Soliris (n = 96) arba placebo (n = 47) vartojimo grupes. Pacientams buvo leidžiama tyrimo metu gauti bazinį gydymą stabilia imunosupresantų, išskyrus rituksimabą ir mitoksantroną, doze.

Likus bent 2 savaitėms iki gydymo Soliris pradžios pacientai buvo paskiepyti nuo meningokokinės infekcijos arba 2 savaites po skiepavimo jiems profilaktiškai buvo skiriami atitinkami antibiotikai. Ekulizumabo skyrimo sergantiesiems NMOSD klinikinių tyrimų programos metu Soliris dozė suaugusiems pacientams, sergantiems NMOSD, buvo po 900 mg kas 7 ± 2 dienos 4 savaites, paskui 1 200 mg 5-ąją savaitę ± 2 dienos, paskui po 1 200 mg kas 14 ± 2 dienos viso tyrimo metu. Soliris buvo sulašinamas infuzija į veną per 35 minutes.

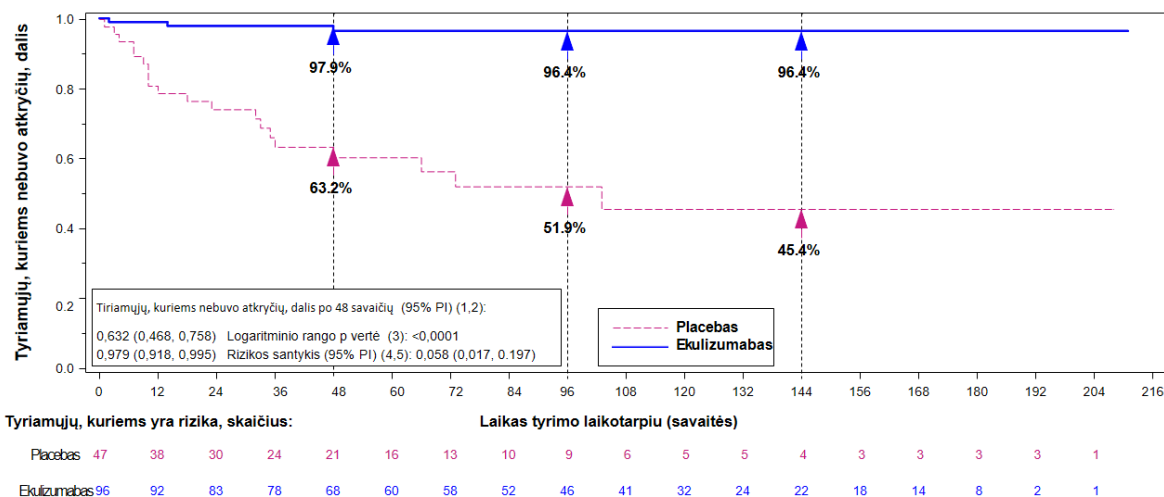
Dauguma (90,9 %) pacientų buvo moterys. Maždaug pusė buvo baltaodžių (49,0 %). Amžiaus mediana vartojant pirmąją tiriamojo vaisto dozę buvo 45 metai.

12 lentelė. ECU-NMO-301 tyrime dalyvavusių pacientų ligos anamnezė ir pradinės charakteristikos

Kintamasis	Statistinis rodmuo	Placebas (N = 47)	Ekulizumabas (N = 96)	Iš viso (N = 143)
NMOSD anamnezė				
Amžius NMOSD pradinio klinikinio pasireiškimo metu (metais)	Vidurkis (SN)	38,5 (14,98)	35,8 (14,03)	36,6 (14,35)
	Mediana	38,0	35,5	36,0
	Mažiausias, didžiausias	12; 73	5; 66	5; 73
Laikas nuo NMOSD pradinio klinikinio pasireiškimo iki pirmosios tiriamojo vaisto dozės vartojimo (metais)	Vidurkis (SN)	6,601 (6,5863)	8,156 (8,5792)	7,645 (7,9894)
	Mediana	3,760	5,030	4,800
	Mažiausias, didžiausias	0,51; 29,10	0,41; 44,85	0,41; 44,85
Istorinis metinis atkryčių dažnis per 24 mėnesius iki tyrimo atrankos	Vidurkis (SN)	2,07 (1,037)	1,94 (0,896)	1,99 (0,943)
	Mediana	1,92	1,85	1,92
	Mažiausias, didžiausias	1,0; 6,4	1,0; 5,7	1,0; 6,4
Pradinės charakteristikos				
Pradinis balas pagal EDSS	Vidurkis (SN)	4,26 (1,510)	4,15 (1,646)	4,18 (1,598)
	Mediana	4,00	4,00	4,00
	Mažiausias, didžiausias	1,0; 6,5	1,0; 7,0	1,0; 7,0
Klinikinio tyrimo pradžioje GIS nebuvo taikomas	n (%)	13 (27,7)	21 (21,9)	34 (23,8)

Santrumpos: VAD = vertinamų atkryčių dažnis; EDSS = angl. *the Expanded Disability Status Scale* = išplėstinė negalios vertinimo skalė; GIS = gydymas imunosupresantais; NMOSD = angl. *neuromyelitis optica spectrum disorder* = optinio neuromielito spektro sutrikimas; SN = standartinis nuokrypis.

Tyrimo ECU-NMO-301 pagrindinė vertinamoji baigtis buvo laikas iki pirmojo tyrimo metu įvykusio atkryčio, įvertinto nepriklausomo komiteto, kurio vertinimui gydymas buvo koduotas. Nustatytas reikšmingas poveikis laikui iki pirmojo tyrimo metu įvykusio vertinamo atkryčio vartojant ekulizumabą, palyginti su placebo (santykinis rizikos sumažėjimas 94 %; rizikos santykis 0,058; $p < 0,0001$) (2 pav.). Soliris gydomiems pacientams nustatytas panašus laiko iki pirmojo vertinamo atkryčio rodmens pagerėjimas, kartu skiriant GIS arba be jo.



2 pav. Išgyvenamumo įverčiai taikant Kaplano-Mejerio metodą pagal laiką iki pirmojo tyrimo ECU-NMO-301 metu įvykusio vertinamo atkryčio. Visos analizės populiacija

Stratifikuotos analizės paremtos keturiais atsitiktinių imčių sluoksniais:

(i) mažas balas pagal EDSS atsitiktinių imčių metu ($\leq 2,0$), (ii) didelis balas pagal EDSS (nuo $\geq 2,5$ iki ≤ 7) bei anksčiau negydyti pacientai atsitiktinių imčių metu, (iii) didelis balas pagal EDSS (nuo $\geq 2,5$ iki ≤ 7) ir toliau taikomas tas pats GIS nuo paskutinio atkryčio atsitiktinių imčių metu, (iv) didelis balas pagal EDSS (nuo $\geq 2,5$ iki ≤ 7) bei pakeistas GIS nuo paskutinio atkryčio atsitiktinių imčių metu.

1 Remiantis Kaplano-Mejerio ribinių įverčių metodu.

2 Remiantis papildoma dviguba logaritmine transformacija.

3 Remiantis stratifikuotu *log-rank* testu.

4 Remiantis stratifikuotu Kokso proporcingos rizikos modeliu.

5 Valdo (*Wald*) pasikliautinis intervalas.

Santrumpos: PI = pasikliautinis intervalas; EDSS = angl. = *the Expanded Disability Status Scale* = išplėstinė negalios vertinimo skalė; GIS = gydymas imunosupresantais

Pastaba. Pacientų, kuriems tyrimo metu neįvyko vertinamas atkrytis, duomenys tyrimo laikotarpio pabaigoje buvo koreguojami.

Tyrimo metu įvykusių vertinamų atkryčių metinio dažnio (AMD) santykis (95 % PI) vartojant ekulizumabą, palyginti su placebo, buvo 0,045 (0,013; 0,151); tai rodo 95,5 % tyrimo metu įvykusių vertinamų AMD santykinį sumažėjimą pacientams, gydomiems ekulizumabu, palyginti su pacientais, gydomais placebo ($p < 0,0001$) (13 lentelė).

13 lentelė. Tyrimo ECU-NMO-301 metu įvykusių vertinamų atkryčių metinis dažnis. Visos analizės populiacija

Kintamasis	Statistinis rodmuo	Placebas (N = 47)	Ekulizumabas (N = 96)
Bendras atkryčių skaičius	Suma	21	3
Bendras paciento metų skaičius tyrimo laikotarpiu	n	52,41	171,32
Koreguotas vertinamų AMD ^a	Dažnis	0,350	0,016
	95 % PI	0,199; 0,616	0,005; 0,050
Gydymo poveikis ^a	Dažnių santykis (ekulizumabas / placebo)	...	0,045
	95 % PI	...	0,013; 0,151
	p reikšmė	...	< 0,0001

^a Remiantis Puasono (*Poisson*) regresija, koreguota pagal atsitiktinių imčių sluoksnius ir istorinį AMD likus 24 mėnesiams iki tyrimo atrankos.

Santrumpos: AMD = atkryčių metinis dažnis; PI = pasikliautinis intervalas.

Palyginti su placebo gydomais pacientais, ekulizumabu gydomiems pacientams sumažėjo metinis hospitalizacijos dažnis (0,04 vartojant ekulizumabo, plg. su 0,31 vartojant placebo), intraveninių

kortikosteroidų vartojimo ūminiams atkryčiams gydyti metinis dažnis (0,07 vartojant ekulizumabo, plg. su 0,42 vartojant placebo) ir gydymo plazmafereze metinis dažnis (0,02 vartojant ekulizumabo, plg. su 0,19 vartojant placebo).

Kitų antrinių vertinamųjų baigčių pokyčių pasiskirstymas nuo tyrimo pradžios iki tyrimo pabaigos buvo gydymo ekulizumabu naudai, palyginti su placebo, pagal visus neurologinės negalios (*EDSS* balo [$p = 0,0597$] ir *mRS* [nominalusis $p = 0,0154$]), funkcinės negalios (*HAI* [nominalusis $p = 0,0002$]) ir gyvenimo kokybės (*EQ-5D VAS* [nominalusis $p = 0,0309$] ir *EQ-5D* indekso [nominalusis $p = 0,0077$]) vertinimus.

Tyrimo ECU-NMO-302 galutinė analizė rodo reikšmingą ir kliniškai svarbų tyrimo metu įvykusių AMD sumažėjimą (nustatytą gydančio gydytojo), gydant ekulizumabu, remiantis pokyčio nuo istorinio AMD mediana (mažiausias, didžiausias) (-1,825 [-6,38, 1,02], $p < 0,0001$) (likus 24 mėnesiams iki atrankos tyrimo ECU-NMO-301 metu).

Tyrimo ECU-NMO-302 metu gydytojai turėjo galimybę koreguoti bazinį gydymą imunosupresantais. Šio tyrimo metu dažniausiai gydymas imunosupresantais buvo keičiamas mažinant imunosupresantų dozę ir to prireikė 21,0 % pacientų. Taip pat 15,1 % pacientų esamas GIS buvo nutrauktas.

Soliris (ekulizumabo) vartojimas *NMOSD* sergančių pacientų ūminiams atkryčiams gydyti neištirtas.

Vaikų populiacija

Paroksizminė naktinė hemoglobinurija

Tyrimo M07-005 metu Soliris vartojo iš viso 7 PNH sergantys vaikų populiacijos pacientai nuo 11 iki 17 metų (amžiaus mediana – 15,6 metų), kurių svorio mediana buvo 57,2 kg (kitimo sritis – 48,6–69,8 kg).

Gydymas ekulizumabu siūlomu dozavimo režimu vaikų populiacijoje buvo susijęs su sumažėjusia intravaskuline hemolize, nustatyta pagal LDH aktyvumą serume. Taip pat labai sumažėjo arba išnyko kraujo perpylimų poreikis ir apskritai bendra būklė buvo linkusi gerėti. PNH sergančių vaikų populiacijos pacientų gydymo ekulizumabu veiksmingumas atitiko suaugusių PNH sergančių pacientų, dalyvavusių pagrindžiamuosiuose PNH tyrimuose (C04-001 ir C04-002) (3 ir 14 lentelė).

14 lentelė. PNH sergančių vaikų populiacijos pacientų tyrimo M07-005 veiksmingumo rezultatai

	Vidurkis (SN)	P reikšmė	
		Vilkoksono ranginiai kriterijai	Porinis t testas
LDH aktyvumo pokytis nuo pradinio per 12 savaičių (V/l)	-771 (914)	0,0156	0,0336
LDH AUC (V/l x d.)	-60 634 (72 916)	0,0156	0,0350
Laisvo hemoglobino koncentracijos plazmoje pokytis nuo pradinio per 12 savaičių (mg/dl)	-10,3 (21,13)	0,2188	0,1232
III tipo RBC klonų dydžio pokytis nuo pradinio (nenormalių ląstelių procentas)	1,80 (358,1)		
Pokytis nuo pradinio per 12 savaičių pagal vaikų gyvenimo kokybės klausimyną <i>PedsQL™ 4.0 Generic Core scale</i> (pacientai)	10,5 (6,66)	0,1250	0,0256
Pokytis nuo pradinio per 12 savaičių pagal vaikų gyvenimo kokybės klausimyną <i>PedsQL™ 4.0 Generic Core scale</i> (tėvai)	11,3 (8,5)	0,2500	0,0737
Pokytis nuo pradinio per 12 savaičių pagal vaikų daugiamatį nuovargio klausimyną <i>PedsQL™ Multidimensional Fatigue</i> (pacientai)	0,8 (21,39)	0,6250	0,4687
Pokytis nuo pradinio per 12 savaičių pagal vaikų daugiamatį nuovargio klausimyną <i>PedsQL™ Multidimensional Fatigue</i> (tėvai)	5,5 (0,71)	0,5000	0,0289

Atipinis hemolizinis-ureminis sindromas

aHUS klinikinio C09-001r tyrimo metu Soliris buvo gydomi iš viso 15 vaikų populiacijos pacientų (nuo 2 mėnesių iki 12 metų amžiaus). Keturiasdešimt septyniems procentams pacientų buvo nustatyta komplemento signalinio faktoriaus mutacija arba rasta autoantikūnų. Laikotarpio nuo aHUS diagnozės iki pirmos Soliris dozės mediana buvo 14 mėnesių (kitimo sritis – nuo < 1 iki 110 mėnesių).

Laikotarpio nuo trombinės mikroangiopatijos pasireiškimo iki pirmos Soliris dozės mediana buvo 1 mėnuo (kitimo sritis – nuo < 1 iki 16 mėnesių). Gydomo Soliris laikotarpio mediana vaikams < 2 metų amžiaus (n = 5) buvo 16 savaičių (kitimo sritis – nuo 4 iki 70 savaičių), vaikams nuo 2 iki < 12 metų amžiaus (n = 10) – 31 savaitė (kitimo sritis – nuo 19 iki 63 savaičių).

Apskritai veiksmingumo šiems vaikų populiacijos pacientams duomenys sutapo su aHUS pagrindžiamųjų C08-002 ir C08-003 tyrimų pacientų duomenimis (6 lentelė). Soliris gydymo laikotarpiu naujos dializės neprireikė nė viename vaikų populiacijos pacientui.

15 lentelė. aHUS klinikinio C09-001r tyrimo su vaikų populiacijos pacientais veiksmingumo rezultatai

Veiksmingumo parametras	< 2 metų (n = 5)	nuo 2 iki < 12 metų (n = 10)	< 12 metų (n = 15)
Pacientai, kurių trombocitų kiekis normalizavosi n (%)	4 (80)	10 (100)	14 (93)
Pilnas TMA atsakas, n (%)	2 (40)	5 (50)	7 (50)
TMA intervencijų dažnis per parą, mediana (kitimo sritis) Prieš ekulizumabo vartojimą Ekulizumabo vartojimo metu	1 (0, 2) < 1 (0, < 1)	< 1 (0,07, 1,46) 0 (0, < 1)	< 1 (0, 2) 0 (0, < 1)
Pacientai, kurių aGFG pagerėjo ≥ 15 ml/min./1,73 m ² , n (%)	2 (40)	6 (60)	8 (53)

Vaikų populiacijos pacientams, kuriems esama sunki klinikinė trombinė mikroangiopatija (TMA) reikėsi trumpesnį laikotarpį iki ekulizumabo vartojimo, pradėjus gydymą ekulizumabu, pasireiškė TMA kontrolė ir inkstų funkcijos pagerėjimas (15 lentelė).

Vaikų populiacijos pacientams, kuriems esama sunki klinikinė trombinė mikroangiopatija (TMA) reikėsi ilgesnį laikotarpį iki ekulizumabo vartojimo, pradėjus gydymą ekulizumabu, pasireiškė TMA kontrolė. Vis dėlto, inkstų funkcijos pokyčių nenustatyta dėl anksčiau įvykusių negrįžtamų inkstų pažeidimų (16 lentelė).

16 lentelė. Veiksmingumo vaikų populiacijos pacientams rezultatai C09-001r tyrime pagal esamos sunkios klinikinės trombinės mikroangiopatijos (TMA) pasireiškimo trukmę

	Esamos sunkios klinikinės TMA pasireiškimo trukmė	
	< 2 mėnesiai N = 10 (%)	> 2 mėnesiai N = 5 (%)
Trombocitų kiekio normalizavimas	9 (90)	5 (100)
Būklė be TMA požymių	8 (80)	3 (60)
Pilnas TMA atsakas	7 (70)	0
aGFG pagerėjimas ≥ 15 ml/min./1,73 m ²	7 (70)	0*

*Vienam pacientui aGFG pagerėjimas pasireiškė persodinus inkstą.

aHUS klinikinio tyrimo C10-003 metu Soliris vartojo iš viso 22 pacientai vaikai ir paaugliai (nuo 5 mėnesių iki 17 metų).

Į tyrimą C10-003 atrinktiems pacientams turėjo būti nustatytas trombocitų kiekis < už apatinę normos ribą (ANR), hemolizės požymiai, pvz., padidėjęs LDH aktyvumas serume, didesnis už viršutinę normos ribą, ir kreatinino koncentracija serume ≥ 97 procentilės pagal amžių, be būtinybės taikyti nuolatinę dializę. Pacientų amžiaus mediana buvo 6,5 metų (kitimo sritis – nuo 5 mėnesių iki 17 metų). Pacientų, dalyvavusių aHUS tyrime C10-003, ADAMTS-13 lygis buvo virš 5 %.

Penkiasdešimt procentų pacientų buvo nustatyta komplemento signalinio faktoriaus mutacija arba aptikta autoantikūnų. Iš viso 10 pacientų prieš ekulizumabo vartojimą buvo taikoma PP / PI.

17 lentelėje apibendrinamos pagrindinės bazinės klinikinės ir su liga susijusios tyrimo aHUS C10-003 dalyvavusių pacientų charakteristikos.

17 lentelė. Tyrime aHUS C10-003 dalyvavusių vaikų ir paauglių pagrindinės charakteristikos

Parametras	nuo 1 mėnesio iki < 12 metų (N = 18)	Visi pacientai (N = 22)
Laikas, nuo aHUS diagnozės iki pirmos tyrimo dozės pavartojimo (mėnesiai), mediana (mažiausias, didžiausias)	0,51 (0,03; 58)	0,56 (0,03; 191)
Laikas, nuo esamo klinikinio TMA pasireiškimo iki pirmos tyrimo dozės skyrimo (mėnesiai), mediana (mažiausias, didžiausias)	0,23 (0,03; 4)	0,2 (0,03; 4)
Pradinis trombocitų kiekis ($\times 10^9/l$), mediana (mažiausias, didžiausias)	110 (19; 146)	91 (19; 146)
Pradinis LDH (V/l), mediana (mažiausias, didžiausias)	1 510 (282-7 164)	1 244 (282-7 164)
Pradinis aGFG (ml/min./1,73 m ²), mediana (mažiausias, didžiausias)	22 (10; 105)	22 (10; 105)

aHUS tyrimo C10-003 metu pacientai vartojo Soliris mažiausiai 26 savaites. Po pradinio 26 savaičių gydymo etapo dauguma pacientų buvo atrinkti tęsti nuolatinį gydymą. Terminalinio komplemento aktyvumo sumažėjimas buvo stebimas visiems Soliris pradėjusiems vartoti pacientams. Gydymas Soliris sumažino komplemento sąlygojamo TMA aktyvumo požymius, tai rodo vidutinis trombocitų kiekio padidėjimas nuo pradinio įvertinimo iki 26 savaitės. Vidutinis ($\pm$ SN) trombocitų kiekis per vieną savaitę padidėjo nuo $88 \pm 42 \times 10^9/l$ (pradinio įvertinimo metu) iki $281 \pm 123 \times 10^9/l$; šis poveikis buvo išlaikytas per 26 savaites (vidutinis trombocitų kiekis ($\pm$ SN) 26 savaitę: $293 \pm 106 \times 10^9/l$). Remiantis aGFG duomenimis, gydymo Soliris laikotarpiu pagerėjo inkstų funkcija. Devyniems iš 11 pacientų, kuriems pradžioje buvo būtina dializė, po 15 dienų gydymo ekulizumabu nebereikėjo dializės. Atsakas buvo panašus visose amžiaus grupėse nuo 5 mėnesių iki 17 metų. aHUS C10-003 tyrimo metu nustatyta, kad atsakas į gydymą Soliris buvo panašus tiek pacientams su nustatytomis genų, koduojančių komplemento signalinio faktoriaus baltymus, mutacijomis ar autoantikūnais faktoriui H, tiek be jų.

18 lentelėje apibendrinami aHUS klinikinio tyrimo C10-003 veiksmingumo rezultatai.

18 lentelė. Perspektyviojo aHUS klinikinio tyrimo C10-003 veiksmingumo rezultatai

Veiksmingumo parametras	nuo 1 mėnesio iki < 12 metų (N = 18) 26 savaitę	Visi pacientai (N = 22) 26 savaitę
Pilnas hematologinių rodiklių normalizavimas, n (%)	14 (78)	18 (82)
Pilno hematologinių rodiklių normalizavimo trukmės mediana, savaitės (kitimo sritis) ¹	35 (13, 78)	35 (13, 78)
Pilnas TMA atsakas, n (%)	11 (61)	14 (64)
Pilno TMA atsako trukmės mediana, savaitės (kitimo sritis) ¹	40 (13, 78)	37 (13, 78)
Būklė be TMA požymių, n (%)	17 (94)	21 (96)
95 % PI	DN	77; 99
TMA intervencijos dažnis per parą, mediana (kitimo sritis)	DN	0,4 (0, 1,7)
Prieš ekulizumabo vartojimą, mediana	DN	0 (0, 1,01)
Ekulizumabo vartojimo metu, mediana		
aGFG pagerėjimas ≥ 15 ml/min./1,73•m ² , n (%)	16 (89)	19 (86)
aGFG pokytis (≥ 15 ml/min./1,73•m ²) 26 savaitę, mediana (kitimo sritis)	64 (0,146)	58 (0, 146)
LIL pagerėjimas ≥ 1 stadija, n (%)	14/16 (88)	17/20 (85)
Būklė be požymių taikant PP / PI, n (%)	16 (89)	20 (91)
Būklė be požymių taikant naują dializę, n (%)	18 (100)	22 (100)
95 % PI	DN	85;100

¹ iki duomenų rinkimo nutraukimo (2012 m. spalio mėn. 12 d.), Soliris vartojimo trukmės mediana buvo 44 savaitės (kitimo sritis – nuo 1 dozės pavartojimo iki 88 savaičių).

Ilgesnis gydymas Soliris (mediana 55 savaitės, kitimo sritis – nuo 1 dienos iki 107 savaičių) buvo susijęs su kliniškai reikšmingais pagerėjimais vaikams ir paaugliams, kurie serga aHUS. Kai gydymas Soliris buvo tęsiamas ilgiau nei 26 savaites, vienam papildomam pacientui (68 % iš visų pacientų) pasireiškė pilnas TMA atsakas ir dviem papildomiems pacientams (91 % iš visų pacientų) normalizavosi hematologiniai rodikliai. Paskutinio vertinimo metu, 19 iš 22 pacientų (86 %) pasireiškė aGFG pagerėjimas ≥ 15 ml/min./1,73 m², palyginti su pradiniu. Vartojant Soliris, nė vienam pacientui nebuvo reikalinga nauja dializė.

Refrakterinė generalizuota miastenija

Tyrimo ECU-MG-303 metu Soliris buvo skiriamas iš viso 11 refrakterine GM sergančių vaikų populiacijos pacientų. Gydomų pacientų kūno svorio mediana (kitimo sritis) pradinio įvertinimo metu buvo 59,7 kg (37,2-91,2 kg), amžiaus mediana (kitimo sritis) tyrimo atrankos metu buvo 15 metų (12-17 metų). Visi į tyrimą įtraukti pacientai sirgo refrakterine GM ir atitiko vieną arba kelis iš toliau išvardytų kriterijų.

1. ≥ 1 metus trukęs bent 1 GIS buvo neveiksmingas, apibrėžiant taip: (i) ilgalaikis silpnumas su sutrikusia kasdiene veikla arba (ii) generalizuotos miastenijos pasunkėjimas ir (arba) krizė

gydymo metu, arba (iii) GIS netoleravimas dėl šalutinio poveikio arba gretutinės (-ių) būklės (-ių).

2. Reikalingas palaikomasis gydymas PP arba IVIg (t. y. pacientai, kuriems raumenų silpnumui gydyti mažiausiai kas 3 mėnesius per paskutinius 12 mėnesių iki tyrimo atrankos reikėjo reguliariai skirti PP arba IVIg).

Refrakterine GM sergančių vaikų, įtrauktų į tyrimą ECU-MG-303, pradiniai duomenys pateikiami 19 lentelėje.

19 lentelė. Tyrimo ECU-MG-303 dalyvavusių pacientų demografiniai duomenys ir ligos charakteristikos

	Ekulizumabas (n = 11)	
Moteriškoji lytis	n (%)	9 (81,8 %)
GM trukmė (laikas nuo GM diagnozavimo iki pirmosios tiriamojo vaistinio preparato vartojimo dienos [metais])	Vidurkis (SN) Mediana (mažiausias, didžiausias)	3,99 (2,909) 2,90 (0,1; 8,8)
Pradinis bendrasis GM-KV balas	Vidurkis (SN) Mediana (mažiausias, didžiausias)	5,0 (5,25) 4,0 (0; 19)
Pradinis bendrasis KGM balas	Vidurkis (SN) Mediana (mažiausias, didžiausias)	16,7 (5,64) 15,0 (10; 28)
Klasė pagal <i>MGFA</i> klasifikaciją tyrimo atrankos metu	n (%)	
IIa		2 (18,2)
IIb		3 (27,3)
IIIa		3 (27,3)
IIIb		0
IVa		3 (27,3)
IVb		0
Pacientų, kurių GM būklė anksčiau pasunkėdavo, įskaitant GM krizę, skaičius po diagnozavimo	n (%)	
Ne		4 (36,4)
Taip		7 (63,6)
Pasunkėjimas		6 (54,5)
GM krizė		3 (27,3)
Ilgalaikis gydymas IVIg įtraukimo į tyrimą metu	n (%)	
Taip		6 (54,5)
Ne		5 (45,5)
Gydymo imunosupresantais būdų skaičius pradinio įvertinimo metu	n (%)	
0		2 (18,2)
1		4 (36,4)
2		5 (45,5)
Pacientai, kuriems buvo taikomas bet koks gydymas imunosupresantais ^a pradinio įvertinimo metu, n (%)	n (%)	
Kortikosteroidai		8 (72,7)
Azatioprinas		1 (9,1)
Mikofenolato mofetilis		2 (18,2)
Takrolimuzas		3 (27,3)

^a Gydymas imunosupresantais apėmė gydymą kortikosteroidais, azatioprinu, ciklofosfamidų, ciklosporinu, metotreksatu, mikofenolato mofetiliu arba takrolimuze. Nė vienam pacientui pradinio įvertinimo metu nebuvo skiriamas ciklosporinas, ciklofosfamidai arba metotreksatas.

Santrumpos: IVIg = intraveninis imunoglobulinas; GM = generalizuota miastenija; GM-KV = sergančiųjų generalizuota miastenija kasdienės veiklos pobūdžio įvertinimas; *MGFA* = angl. *Myasthenia Gravis Foundation of America* = Amerikos generalizuotos miastenijos fondas; KGM = kiekybinio GM įvertinimo sistemos balas vertinant ligos sunkumą; SN = standartinis nuokrypis

Tyrimo ECU-MG-303 pirminė vertinamoji baigtis buvo KGM bendrojo balo pokytis po pradinio įvertinimo bėgant laikui, nepriklausomai nuo gelbstinčiojo gydymo. Soliris gydytiems vaikų populiacijos pacientams nustatytas statistškai reikšmingas KGM bendrojo balo pagerėjimas nuo pradinio įvertinimo per 26 savaitių trukmės pirminio vertinimo gydymo laikotarpį. ECU-MG-303 tyrimo pirminių ir pagrindinių antrinių vertinamųjų baigčių duomenys pateikiami 20 lentelėje.

Soliris veiksmingumas gydant refrakterine GM sergančius vaikų populiacijos pacientus buvo panašus į nustatytą refrakterine GM sergantiems suaugusiesiems, įtrauktiems į pagrindžiamąjį tyrimą ECU-MG-301 (10 lentelė).

20 lentelė. Tyrimo ECU-MG-303 veiksmingumo rezultatai

Veiksmingumo vertinamosios baigtys: bendrojo balo pokytis nuo pradinio įvertinimo iki 26 savaitės	Mažiausiųjų kvadratų metodu nustatytos vidutinės vertės (SP) 95 % PI
KGM	-5,8 (1,2) (-8,40; -3,13) n ^a = 10
Bendrasis GM-KV balas	-2,3 (0,6) (-3,63; -1,03) n ^a = 10
BGM bendrasis balas	-8,8 (1,9) (-12,92; -4,70) n ^a = 10

^an yra pacientų skaičius 26 savaitę

Santrumpos: PI = pasikliautinis intervalas; MK = mažiausiųjų kvadratų metodas; GM-KV = sergančiųjų generalizuota miastenija kasdienės veiklos pobūdžio įvertinimas; BGM = bendrasis GM balas;

KGM = kiekybinio GM įvertinimo sistemos balas vertinant ligos sunkumą; SP = standartinė vidurkio paklaida; VAS = vizualinė analoginė skalė

Tyrimo ECU-MG-303 pacientas, kuriam nustatytas klinikinis atsakas pagal KGM ir GM-KV, buvo apibrėžiamas kaip pacientas, kurio KGM ir GM-KV bendrieji balai pagerėjo atitinkamai bent 5 punktais ir 3 punktais nuo pradinio įvertinimo. 26 savaitę pacientų, kuriems nustatytas klinikinis atsakas pagal KGM ir GM-KV bendruosius balus, nepriklausomai nuo gelbstinčiojo gydymo, dalis buvo atitinkamai 70 % ir 50 %. 10 pacientų, kurie apsilankė tyrimo vizite 26 savaitę, nustatytas *MGFA* pointervencinės būklės (angl. *MGFA Post-Interventional Status*, *MGFA-PIS*) pagerėjimas 26 savaitę. Septyniems pacientams (70 %) pasireiškė minimalios refrakterinės GM apraiškos 26 savaitę.

Klinikinis pablogėjimas (GM krizė) pirminio vertinimo gydymo laikotarpiu nustatytas 1 pacientui (9,1 %), kuriam reikėjo gelbstinčiojo gydymo (PP), kuris buvo skirtas laikotarpiu tarp 22 ir 24 savaitės tyrimo apsilankymų. Dėl to ir dėl gydytojo sprendimo šiam pacientui nebuvo atlikti KGM, GM-KV arba kiti veiksmingumo vertinimai po 20 savaitės ir jis nebuvo įtrauktas į tęstinį tyrimą. Tęstinio tyrimo laikotarpiu dar 2 pacientams nustatytas klinikinis pablogėjimas (GM krizė), todėl reikėjo gelbstinčiojo gydymo (vienu atveju – PP ir IVIg dėl klinikinio pablogėjimo, kitu atveju – IVIg ir 2 papildomi gydymo ekulizumabu kursai).

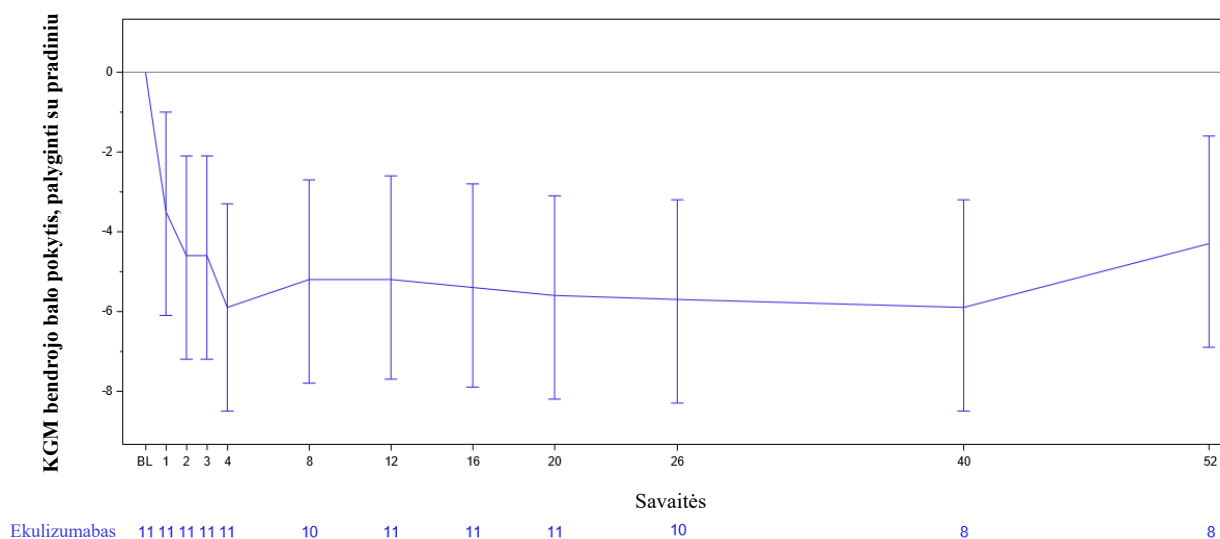
Visu tyrimo laikotarpiu refrakterine GM sergantiems vaikų populiacijos pacientams (tyrime ECU-MG-303) dėl GM simptomų pagerėjimo 4 iš 11 pacientų (36,4 %) buvo sumažinta jų GIS arba cholinesterazės inhibitoriaus paros dozė. Tęstinio tyrimo laikotarpiu atitinkamai dar vienam pacientui (9,1 %) dėl GM simptomų pagerėjimo ir pablogėjimo buvo atitinkamai sumažinta ir po to padidinta jų

paros dozė bei 1 pacientui dėl GM simptomų pablogėjimo buvo pradėtas naujas gydymas kortikosteroidais.

Ilgalaikis veiksmingumas

Visi pacientai, kurie užbaigė pirminio gydymo laikotarpį (N = 10), perėjo į tęstinio tyrimo iki 208 gydymo savaičių laikotarpį. Tik du pacientai užbaigė tęstinio tyrimo laikotarpį. Aštuoni dalyviai nutraukė dalyvavimą tyrime tęstiniu laikotarpiu, įskaitant 4 dalyvius, kurių gydymas buvo pakeistas rinkoje esančiu Soliris ar Ultomiris arba perėjo į kitą vykdomą Ultomiris tyrimą, kuriame dalyvavo vaikų populiacijos pacientai.

Tyrimo metu pacientams visą laiką išliko atsakas, kuris buvo panašaus dydžio, kaip ir pradinio gydymo laikotarpiu.



3 pav. KGM bendrojo balo pokytis, palyginti su pradiniu įverčiu (mažiausiųjų kvadratų metodu nustatytos vidutinės vertės ir 95 % PI), nepriklausomai nuo gelbstinčiojo gydymo, nuo 1 iki 52 savaitės, naudojant kartotinių įverčių modelį

Santrumpos: PI = pasikliautinis intervalas.

Pastaba: pradinis įvertis apibrėžiamas kaip paskutinis turimas įvertis prieš pirmąją tiriamojo vaisto infuziją.

Pastaba: įverčiai paremti mišriu kartotinių įverčių modeliu (angl. *mixed model repeated measures*, MMRM), kuris apėmė apsilankymo ir pradinio įverčio sąvokas.

Vidurkis lygus 0. Buvo naudojama sudėtinės simetrijos kovariacinė struktūra.

Optinio neuromielito spektro sutrikimas

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Soliris tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis *NMOSD* gydyti (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Farmakokinetinės savybės ir vaistų metabolizmas

Biotransformacija

Retikuloendotelinės sistemos ląstelėse žmogaus antikūnus veikia endocitozė. Ekulizumabo sudėtyje yra tik natūraliai susidarantys aminorūgštys, ir nėra žinomų aktyvių metabolitų. Daugiausia žmogaus antikūnus į smulkius peptidus ir aminorūgštis katabolizuoja lizosominiai fermentai.

Eliminacija

Nėra atlikta specialių tyrimų, norint įvertinti Soliris pašalinimo / eliminacijos kelius per kepenis, inkstus, plaučius ar virškinimo traktą. Esant sveikiems inkstams, antikūnai neišskiriami ir nepatenka į filtravimą dėl savo dydžio.

Santykis tarp farmakokinetikos ir farmakodinamikos

Buvo atlikta standartinio 1 sekcijos modelio analizė, siekiant nustatyti kartotinės dozės farmakokinetinius duomenis. Vidutinis klirensas buvo $0,31 \pm 0,12$ ml/val./kg, pasiskirstymo tūris – $110,3 \pm 17,9$ ml/kg) ir pusinės eliminacijos laikas – $11,3 \pm 3,4$ dienos. Pusiausvyros fazė taikant dozavimo PNH sergantiems suaugusiesiems režimą pasiekama per 4 savaites.

PNH sergančių pacientų organizme farmakodinaminis aktyvumas tiesiogiai susijęs su ekulizumabo serumo koncentracijomis ir, palaikant žemiausią lygį, aukštesnį už ≥ 35 mikrogramus/ml, daugumai PNH sergančių pacientų iš esmės visiškai nuslopina hemolizės aktyvumą.

Buvo atlikta standartinio 1 sekcijos modelio antra populiacijos farmakokinetikos (FK) analizė naudojant kartotinių dozių FK duomenis iš C08-002A/B ir C08-003A/B tyrimų su 37 aHUS sergančiais pacientais, kurie buvo gydomi rekomenduojamomis Soliris dozėmis. Šiame modelyje tipiškas aHUS sergančio paciento, kurio svoris 70 kg, Soliris klirensas buvo 0,0139 l/val. ir paskirstymo tūris 5,6 l. Pusinės eliminacijos laikas buvo 297 val. (maždaug 12,4 dienos).

Iš 22 aHUS sergančių vaikų populiacijos pacientų, kurie aHUS C10-003 tyrimo metu buvo gydomi rekomenduojamomis Soliris dozėmis, kartotinių dozių farmakokinetikos (FK) duomenims, buvo taikomas antras populiacijos FK modelis. Soliris klirensas ir pasiskirstymo tūris priklauso nuo kūno svorio, tuo paremtas svorio kategorijomis pagrįstas vaikų populiacijos pacientų gydymas rekomenduojamomis dozėmis (žr. 4.2 skyrių). Soliris klirenso vertės aHUS sergantiems vaikų populiacijos pacientams buvo 10,4, 5,3 ir 2,2 ml/val., esant atitinkamai 70, 30 ir 10 kg kūno svoriui, atitinkamos pasiskirstymo tūrio vertės buvo 5,23, 2,76 ir 1,21 l. Atitinkamas pusinės eliminacijos laikas liko beveik nepakitęs intervale nuo 349 iki 378 val. (maždaug nuo 14,5 iki 15,8 dienos).

Ekulizumabo klirensas ir pusinės eliminacijos laikas taip pat buvo vertinami plazmos pakeitimo procedūros metu. Dėl plazmos pakeitimo ekulizumabo koncentracija sumažėjo maždaug 50 % po valandos trukmės procedūros, ekulizumabo pusinės eliminacijos laikas sumažėjo iki 52,4 valandos. Reikia skirti papildomai Soliris, kai aHUS sergantiems pacientams kartu yra taikoma plazmos infuzija ar pakeitimas (žr. 4.2 skyrių).

Greitas ir ilgalaikis terminalinio komplemento aktyvumo sumažėjimas buvo stebimas visiems aHUS sergantiems pacientams, kurie buvo gydomi rekomenduojamomis Soliris dozėmis. aHUS sergančių pacientų organizme farmakodinaminis aktyvumas tiesiogiai susijęs su ekulizumabo serumo koncentracijomis, ir palaikant žemiausią lygį, aukštesnį už 50-100 mikrogramų/ml, daugumai aHUS sergančių pacientų iš esmės visiškai nuslopina terminalinio komplemento aktyvumą.

FK duomenys PNH, aHUS, refrakterine GM ir NMOSD sergančių pacientų populiacijose buvo panašūs.

Farmakodinaminis aktyvumas, vertinamas pagal laisvojo C5 $< 0,5$ µg/ml koncentraciją, koreliuoja su iš esmės visiška terminalinio komplemento aktyvumo blokada pacientams, sergantiems PNH, aHUS, refrakterine GM ir NMOSD.

Ypatingos pacientų grupės

Tikslinių tyrimų, siekiant įvertinti Soliris vartojimo farmakokinetines savybes specialiose pacientų grupėse, nustatytose pagal lytį, rasę, amžių (geriatriinė grupė) arba pagal tai, ar yra inkstų ar kepenų funkcijos sutrikimų, atlikta nebuvo. Tyrimų, kuriuose dalyvavo PNH, aHUS, MG ir NMOSD sergantys pacientai, duomenų populiacijos FK (PopFK) analizė parodė, kad lytis, rasė, amžius (senyvas) arba sutrikusi inkstų ar kepenų funkcija neturėjo įtakos ekulizumabo FK.

Vaikų populiacija

Ekulizumabo farmakokinetika buvo vertinama tyrime M07-005, kuriame dalyvavo PNH sergantys pacientai vaikų populiacijos pacientai (nuo 11 iki mažiau kaip 18 metų), tyrimuose C08-002, C08-003, C09-001r ir C10-003, kuriuose dalyvavo aHUS sergantys vaikų populiacijos pacientai (nuo 2 mėnesių iki mažiau kaip 18 metų), ir tyrime ECU-MG-303, kuriame dalyvavo refrakterine GM sergantys vaikų populiacijos pacientai (nuo 12 iki mažiau kaip 18 metų). PopFK analizė parodė, kad PNH, aHUS, refrakterinės GM ir NMOSD atveju kūno svoris buvo reikšminga kovariantė, dėl kurios vaikų populiacijos pacientams reikia skirti kūno svorį atitinkančią dozę.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Ekulizumabo specifiskumas C5 atžvilgiu žmogaus serume buvo įvertintas dviejų tyrimų *in vitro* metu.

Ekulizumabo kryžminis reaktyvumas audiniuose buvo įvertintas, nustatant prisijungimą prie 38 žmogaus audinių terpės. Šiame tyrime tirta C5 ekspresija žmogaus audinių terpėse atitinka paskelbtas C5 ekspresijos ataskaitas, kadangi C5 buvo aptiktas lygiuosiuose raumenyse, skersaruožiuose raumenyse ir inkstų proksimalinių kanalėlių epitelijoje. Nebuvo pastebėta netikėto audinių kryžminio reaktyvumo.

Ekulizumabo poveikio gyvūnų reprodukciniams funkcijoms tyrimų neatlikta dėl nepakankamo farmakologinio aktyvumo ne žmonėms.

26 savaičių trukmės toksiškumo tyrimų, atliktų su pelėmis su surogatiniu antikūnu, nukreiptu prieš pelių C5, metu gydymas neturėjo įtakos tiriamiems toksiškumo parametrams. Hemolizinis aktyvumas tyrimų metu buvo veiksmingai slopinamas tiek pelių patinams, tiek patelėms.

Atliekant reprodukcinius toksikologinius pelių tyrimus su surogatiniu terminalinius komplementus slopinančiu antikūnu, kuris buvo naudojamas C5 blokados reprodukciniui saugumui įvertinti, nepastebėta akivaizdžių su gydymu susijusių reiškinų ar šalutinio poveikio. Šiuose tyrimuose buvo vertinamas vaisingumas ir ankstyvas embrionų vystymasis, toksinis poveikis vystymuisi ir prenatalinis bei postnatalinis vystymasis.

Kai vaisingas peles paveikė gemalo organų formavimosi metu atsiradęs antikūnas, ištyrus 230 jauniklių, kurių motinos gavo didelę antikūno dozę (apie 4 kartus didesnę nei rekomenduojama Soliris dozė žmonėms, apskaičiuota pagal santykinį kūno svorį), buvo pastebėti du tinklainės displazijos ir vienas išvaržos atvejis. Vis dėlto, dėl vaisto vartojimo nepadidėja persileidimų arba naujagimių mirčių skaičius.

Ekulizumabo genotoksiškumo ir galimo kancerogeniškumo tyrimų su gyvūnais neatlikta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Natrio-divandenilio fosfatas
Dinatrio fosfatas
Natrio chloridas
Polisorbatas 80
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

30 mėnesių.

Praskiestas vaistinis preparatas turi būti vartojamas nedelsiant. Cheminiu ir fiziniu požiūriu infuzinis tirpalas išlieka stabilus 24 valandas (laikant 2 °C – 8 °C temperatūroje).

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Gamintojo pakuotėje laikomus Soliris flakonus galima išimti iš šaldytuvo **tik vienam ne ilgesniam kaip 3 dienų laikotarpiui**. Pasibaigus šiam laikotarpiui, preparatą vėl galima padėti į šaldytuvą.

Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Flakonas (I tipo stiklinis), kuriame yra 30 ml koncentrato, su butilsilikono kamščiu, padengtu aliuminio sandarikliu, ir nuimamu polipropileno dangteliu.

Pakuotėje yra vienas flakonas.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Prieš vartojimą Soliris tirpalas turi būti vizualiai patikrintas ir nustatyta, ar nėra pašalinių medžiagų dalelių ar spalvos pakitimų. Pastebėjus pašalinių medžiagų dalelių ar spalvos pakitimų, jo vartoti negalima.

Instrukcijos

Vaistas turi būti paruoštas ir praskiestas pagal geros praktikos taisykles, ypatingą dėmesį skiriant aseptikos reikalavimams.

Steriliu švirkštu ištraukite visą Soliris kiekį iš flakono(-ų).

Rekomenduojamą dozę suleiskite į infuzinį maišelį.

Praskieskite Soliris tirpalą iki galutinės 5 mg/ml koncentracijos, pridėdami į infuzinį maišelį 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo, 4,5 mg/ml (0,45 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo arba 5 % gliukozės tirpalo.

Galutinis 5 mg/ml praskiesto tirpalo kiekis 300 mg dozei yra 60 ml, 600 mg dozei – 120 ml, 900 mg dozei – 180 ml ir 1 200 mg dozei – 240 ml. Tirpalas turi būti skaidrus ir bespalvis.

Atsargiai sujudinkite infuzinį maišelį, kuriame yra praskiestas tirpalas, kad vaistinis preparatas gerai susimaišytų su skiedikliu.

Praskiestą tirpalą prieš vartojimą reikia palaikyti aplinkos temperatūroje, kad jis sušiltų iki kambario temperatūros.

Išmesti vaistinio preparato likučius flakone.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/07/393/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2007 m. birželio 20 d.
Paskutinio perregistravimo data 2012 m. birželio 18 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAI
IR GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI
UŽTIKRINTI**

A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAI IR GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojų pavadinimai ir adresai

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

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

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

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimai ir adresai

Almac Pharma Services
22 Seagoe Industrial Estate
Craigavon BT63 5QD
Jungtinė Karalystė

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

Papildomos rizikos mažinimo priemonės

Registruotojas susitaria su kiekviena nacionaline kompetentinga institucija dėl kontroliuojamo vaisto platinimo sistemos ir mokomosios medžiagos, įskaitant paciento saugumo korteles, detalių. Jis turi įdiegti šias programas nacionaliniu lygmeniu, siekiant užtikrinti, kad:

1. visiems sveikatos priežiūros specialistams, kurie gali skirti ekulizumabą, būtų pateikta atitinkama mokomoji medžiaga;
2. visiems pacientams, kurie bus gydomi ekulizumabu, būtų pateikta paciento saugumo kortelė;
3. skirti vaistą būtų įmanoma tik gavus raštišką patvirtinimą, kad pacientas vakcinuotas ar bus vakcinuotas nuo meningokokinės infekcijos ir jam buvo taikomas profilaktinis gydymas antibiotikais;
4. vaistus skiriantiems specialistams būtų pateikiami priminimai apie vakcinaciją.

Mokomoji medžiaga turi būti suderinta su nacionalinėmis kompetentingomis institucijomis. Joje turi būti pateikta ši informacija:

- Preparato charakteristikų santrauka
- Gydytojams skirtos vaisto skyrimo rekomendacijos
- Pakuotės lapelis
- Pacientams ir (arba) tėvams skirtos informacinės brošiūros
- Paciento saugumo kortelė

Gydytojams skirtos vaisto skyrimo rekomendacijos turi būti susijusios su konkrečiomis indikacijomis, jose turi būti pateikta ši pagrindinė informacija:

- Gydymas ekulizumabu didina sunkios infekcijos ir sepsio, ypač *Neisseria meningitidis* bei kitų *Neisseria* rūšių, įskaitant diseminuotą gonorėją, riziką.
- Reikia stebėti, ar pacientams nepasireiškia meningokokinės infekcijos požymių.
- Likus dviem savaitėms iki ekulizumabo vartojimo pacientus būtina paskiepyti nuo *Neisseria meningitidis* ir taikyti profilaktinį gydymą antibiotikais.
- Prieš gydymą ekulizumabu vaikus būtina paskiepyti nuo *Haemophilus influenzae* ir pneumokokinės infekcijos.
- Ekulizumabu gydomiems pacientams yra svarbi *Aspergillus* infekcijos rizika. Sveikatos priežiūros specialistams reikia nurodyti nustatyti, ar yra rizikos veiksnių ir *Aspergillus* infekcijos požymių bei simptomų. Rizikai sumažinti reikia duoti praktinių patarimų.
- Reakcijų į infuziją, įskaitant anafilaksiją, rizika ir stebėjimo po infuzijos būtinybė.
- Antikūnių ekulizumabui atsiradimo rizika.
- Stiprios hemolizės, nutraukus ekulizumabo vartojimą, rizika ir gydymo atidėjimas, kriterijai, reikalingas stebėjimas po gydymo ir pasiūlytas gydymas (tik PNH sergantiems pacientams).

- Sunkios trombinės mikroangiopatijos komplikacijos, nutraukus ekulizumabo vartojimą, rizika ir gydymo atidėjimas, požymiai, simptomai, stebėjimas ir gydymas (tik aHUS sergantiems pacientams).
- Žymaus ligos pasunkėjimo ar atkryčio rizika nutraukus ekulizumabo vartojimą (sergant refrakterine GM).
- Būtinybė paaiškinti ir užtikrinti, kad pacientai ir (arba) globėjai suprastų:
 - gydymo ekulizumabu riziką
 - sepsio ir (arba) sunkios infekcijos požymius ir simptomus bei kokių veiksmų reikia imtis
 - pacientams ir (arba) globėjams skirtas rekomendacijas ir jų turinį
 - būtinybę nešiotis paciento saugumo kortelę ir pasakyti sveikatos priežiūros specialistui, kad pacientė (-as) yra gydoma (-s) ekulizumabu
 - vakcinacijos ir profilaktinio gydymo antibiotikais būtinybę
 - įtraukimą į registrus.
- Išsami informacija apie PNH bei aHUS registrus ir pacientų įtraukimą į registrus.

Pacientams ir (arba) tėvams skirtos rekomendacijos turi būti susijusios su konkrečiomis indikacijomis; jose turi būti pateikta ši pagrindinė informacija:

- Gydymas ekulizumabu didina sunkios infekcijos, ypač *Neisseria meningitidis* bei kitų *Neisseria* rūšių, įskaitant diseminuotą gonorėją, riziką.
- Sunkios infekcijos požymiai ir simptomai bei būtinybė gauti skubią medicininę priežiūrą.
- Paciento saugumo kortelė ir būtinybė ją nešiotis bei pasakyti gydančiam sveikatos priežiūros specialistui, kad pacientas yra gydomas ekulizumabu.
- Vakcinacijos nuo meningokokinės infekcijos ir (arba) profilaktinio gydymo antibiotikais taikymo prieš gydymą ekulizumabu svarba.
- Būtinybė prieš gydymą ekulizumabu paskiepyti vaikus nuo *Haemophilus influenzae* ir pneumokokinės infekcijos.
- Reakcijų į ekulizumabo infuziją, įskaitant anafilaksiją, rizika ir klinikinio stebėjimo po infuzijos būtinybė.
- Sunkios trombinės mikroangiopatijos komplikacijos rizika (aHUS sergantiems pacientams), nutraukus ar atidėjus ekulizumabo vartojimą, požymiai ir simptomai bei rekomendacija prieš nutraukiant ar atidedant ekulizumabo vartojimą pasitarti su vaistą skiriančiu specialistu.
- Stiprios hemolizės rizika (PNH sergantiems pacientams), nutraukus ar atidėjus ekulizumabo vartojimą, požymiai ir simptomai bei rekomendacija prieš nutraukiant ar atidedant ekulizumabo vartojimą pasitarti su vaistą skiriančiu specialistu.
- Žymaus ligos pasunkėjimo ar atkryčio rizika (sergant refrakterine GM) nutraukus ar atidėjus ekulizumabo vartojimą ir rekomendacija kreiptis į vaistą išrašiusį specialistą prieš nutraukiant ar atidedant ekulizumabo vartojimą.
- Įtraukimas į PNH ir aHUS registrus.

Paciento saugumo kortelėje turi būti ši informacija:

- Infekcijos ir sepsio požymiai bei simptomai.
- Įspėjimas kreiptis skubios medicininės pagalbos, jei yra pirmiau nurodytos būklės.
- Nurodymas, kad pacientas vartoja ekulizumabą.
- Kontaktinė informacija, kur sveikatos priežiūros specialistas gali gauti daugiau informacijos.

*Registruotojas turi kasmet siųsti vaistą išrašantiems asmenims arba vaistininkams, kurie išrašo arba išduoda ekulizumabą, priminimą, kad vaistą išrašantis asmuo ar vaistininkas patikrintų, ar jo (jos) ekulizumabą vartojantiems pacientams reikalinga (kartotinė) vakcinacija nuo *Neisseria meningitidis*.*

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Dėžutės etiketė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Soliris 300 mg koncentratas infuziniam tirpalui
ekulizumabas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename 30 ml flakone yra 300 mg ekulizumabo(10mg/ml)

Ekulizumabas yra humanizuotas monokloninis antikūnas IgG_{2/4κ}, pagamintas pelių NS0 ląstelių linijoje, naudojant rekombinantinės DNR technologiją.

Po praskiedimo galutinė infuzijai paruošto tirpalo koncentracija yra 5 mg/ml.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Natrio chloridas, dinatrio fosfatas, natrio-divandenilio fosfatas, polisorbatas 80 ir injekcinis vanduo.
Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui
1 flakonas su 30 ml (10 mg/ml)

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti į veną.
Prieš vartojimą praskiesti.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP
Praskiestas vaistas turi būti vartojamas per 24 valandas.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Registruotojas:

Alexion Europe SAS

103-105 rue Anatole France

92300 Levallois-Perret

Prancūzija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/07/393/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC

SN

NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**Vienkartinio vartojimo I tipo stiklinis flakonas****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Soliris 300 mg koncentratas infuziniam tirpalui
ekulizumabas
Leisti į veną

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą praskiesti.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

30 ml (10 mg/ml)

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Soliris 300 mg koncentratas infuziniam tirpalui ekulizumabas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Soliris ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Soliris
3. Kaip vartoti Soliris
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Soliris
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Soliris ir kam jis vartojamas

Kas yra Soliris

Soliris veikloji medžiaga ekulizumabas, priklauso vaistų kategorijai, vadinamai monokloniniais antikūnais. Ekulizumabas prisijungia prie tam tikro proteino, sukeliančio organizmo uždegimą, ir slopina jo veiklą, taip užkirsdamas kelią Jūsų organizmo sistemoms atakuoti ir naikinti pažeidžiamas kraujo ląsteles, inkstus, raumenis arba akių nervus ir nugaros smegenis.

Kam Soliris vartojamas

Paroksizminė naktinė hemoglobinurija

Soliris skiriamas gydyti pacientus suaugusiuosius ir vaikus, sergančius tam tikra kraujo sistema pažeidžiančia liga, vadinama paroksizmine naktine hemoglobinurija (PNH). PNH sergančių pacientų raudonosios kraujo ląstelės gali būti sunaikintos. Tai sukelia mažakraujystę (anemiją), nuovargį, veiklos sunkumus, skausmą, patamsėjusį šlapimą, oro trūkumą ir kraujo krešulių susidarymą. Ekulizumabas gali užkirsti kelią uždegiminiams procesams organizme ir neleisti jam naikinti dėl PNH pažeistų kraujo ląstelių.

Atipinis hemolizinis-ureminis sindromas

Soliris taip pat skiriamas gydyti pacientus, sergančius tam tikra kraujo sistema ir inkstus pažeidžiančia liga, vadinama atipiniu hemoliziniu-ureminiu sindromu (aHUS). aHUS sergančių pacientų inkstus ir kraujo ląsteles, įskaitant trombocitus, gali pažeisti uždegimas, dėl kurio gali sumažėti kraujo ląstelių kiekis (trombocitopenija ir anemija), sutrikti arba visai sustoti inkstų veikla, gali formotis kraujo krešuliai, pasireikšti nuovargis ir veiklos sunkumai. Ekulizumabas blokuoja organizmo atsaką į uždegimą ir jo savybes atakuoti ir naikinti pažeidžiamas jo paties kraujo ir inkstų ląsteles.

Gydymui atspari (refrakterinė) generalizuota miastenija

Soliris taip pat vartojamas suaugusiems pacientams ir 6 metų bei vyresniems vaikams, sergantiems tam tikra raumenis veikiančia liga, vadinama generalizuota miastenija (GM), gydyti. GM sergančių pacientų raumenis gali atakuoti ir pažeisti imuninė sistema, tai gali sukelti ryškų raumenų silpnumą, mobilumo sutrikimą, dusulį, didelį nuovargį, užspringimo riziką ir labai sutrikdyti kasdienę veiklą. Soliris gali blokuoti organizmo atsaką į uždegimą ir jo gebėjimą atakuoti bei pažeisti savo raumenis,

todėl gali pagerinti raumenų susitraukimus, taip susilpninant ligos simptomus ir ligos įtaką kasdienei veiklai. Soliris specialiai skirtas pacientams, kuriems išlieka ligos simptomai, nepaisant skiriamų kitų esamų GM gydymo metodų.

Optinio neuromielito spektro sutrikimai

Soliris taip pat vartojamas gydyti suaugusiems pacientams, sergantiems tam tikra liga, kuri daugiausiai veikia akių nervus ir nugaros smegenis, vadinama optinio neuromielito spektro sutrikimu (angl. *Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder, NMOSD*). *NMOSD* sergantiems pacientams akių nervus ir nugaros smegenis veikia ir pažeidžia imuninė sistema, tai gali sukelti vienos ar abiejų akių aklumą, kojų arba rankų silpnumą ar paralyžių, skausmingus spazmus, pojūčių praradimą ir pastebimai sutrikdyti kasdienę veiklą. Soliris gali blokuoti organizmo atsaką į uždegimą ir jo gebėjimą atakuoti ir pažeisti savo akių nervus ir nugaros smegenis, taip susilpninant ligos simptomus ir ligos įtaką kasdienei veiklai.

2. Kas žinotina prieš vartojant Soliris

Soliris vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija ekulizumabui, pelių proteinams, kitiems monokloniniams antikūnams arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu Jūs neskiepytas nuo meningokokinės infekcijos, nebent vartojate antibiotikų, kad būtų sumažinta infekcijos rizika iki kol praeis 2 savaitės po to, kai buvote paskiepytas;
- jeigu Jums pasireiškė meningokokinė infekcija.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Meningokokinių ir kitų *Neisseria* infekcijų pavojus

Gydymas Soliris gali sumažinti natūralų atsparumą infekcijoms, ypač atsparumą tam tikriems organizmams, sukeliantiems meningokokinę infekciją (sunki galvos smegenų dangalų infekcija ir sepsis) bei kitas *Neisseria* infekcijas, įskaitant diseminuotą gonorėją.

Prieš pradėdami gydymą Soliris, būtinai pasitarkite su gydytoju ir bent jau prieš dvi savaites iki jo pradžios pasiskiepykite nuo *Neisseria meningitidis*, organizmo, sukeliančio meningokokinę infekciją, arba vartokite antibiotikus, kad sumažintumėte infekcijos riziką iki kol praeis 2 savaitės po to, kai buvote paskiepytas bei įsitikinkite, kad nesibaigė jūsų skiepo nuo meningokokinės infekcijos galiojimo laikas. Taip pat būtina žinoti, kad vakcinacija ne visais atvejais padeda apsisaugoti nuo šios rūšies infekcijos. Remdamasis nacionalinėmis rekomendacijomis jūsų gydytojas gali nuspręsti, kad jums reikia taikyti papildomas priemones, siekiant išvengti infekcijos.

Jeigu Jums yra gonorėjos rizika, tai prieš vartodami šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Meningokokinės infekcijos simptomai

Kadangi pacientams, vartojantiems Soliris, labai svarbu greitai nustatyti ir pradėti gydyti tam tikros rūšies infekcijas, jūs gausite kortelę, kurioje išvardyti specifiniai pirmieji simptomai, ir kurią turite nešiotis su savimi. Ši kortelė vadinasi: „Paciento saugumo kortelė“.

Jei Jums pasireiškė kuris nors iš žemiau išvardytų simptomų, tuoj pat kvieskite gydytoją:

- galvos skausmas, šleikštulys ar vėmimas;
- galvos skausmas, kaklo ar nugaros raumenų sustingimas;
- karščiavimas;
- išbėrimas;
- sumišimas;
- stiprūs raumenų skausmai kartu su gripo simptomais;
- jautrumas šviesai.

Meningokokinės infekcijos gydymas kelionės metu

Jeį ruošiatės keliauti po atokius regionus, kur nėra galimybės kreiptis į gydytoją arba kurį laiką neįmanoma gauti medicininių paslaugų, jūsų gydytojas gali iš anksto imtis prevencinių priemonių ir išrašyti jums receptą antibiotikams, veikiantiems *Neisseria meningitidis*, kuriuos jums reikia turėti su savimi. Jei pajutote kurį nors iš anksčiau išvardytų simptomų, vartokite antibiotikus, kaip nurodyta gydytojo. Turėkite omenyje, kad būtina kaip galima greičiau kreiptis į gydytoją, net jei išgėrę antibiotikų jaučiatės geriau.

Infekcijos

Prieš gydymo Soliris pradžia, informuokite gydytoją, jei sergate kokiomis nors infekcijomis.

Alerginės reakcijos

Soliris sudėtyje yra proteino, o proteinai kai kuriems žmonėms gali sukelti alergines reakcijas.

Vaikams ir paaugliams

Jaunesni kaip 18 metų pacientai turi būti skiepijami nuo *Haemophilus influenzae* ir pneumokokinės infekcijos.

Senyvi žmonės

Nereikia jokių specialių atsargumo priemonių gydant 65 metų ir vyresnius pacientus.

Kiti vaistai ir Soliris

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Vaisingo amžiaus moterys

Reikia apsvarstyti galimybę vaisingo amžiaus moterims naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir bent 5 mėnesius po gydymo.

Nėštumas / žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Soliris gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

Soliris sudėtyje yra natrio

Praskiedus natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu, šio vaisto didžiausioje 240 ml dozėje yra 0,88 g natrio (valgomosios druskos sudedamosios dalies). Tai atitinka 44 % didžiausios rekomenduojamos natrio paros normos suaugusiems. Turite į tai atsižvelgti, jei Jums kontroliuojamas natrio kiekis maiste.

Praskiedus natrio chlorido 4,5 mg/ml (0,45 %) injekciniu tirpalu, šio vaisto didžiausioje 240 ml dozėje yra 0,67 g natrio (valgomosios druskos sudedamosios dalies). Tai atitinka 33,5 % didžiausios rekomenduojamos natrio paros normos suaugusiems. Turite į tai atsižvelgti, jei Jums kontroliuojamas natrio kiekis maiste.

Soliris sudėtyje yra polisorbato 80

Kiekviename šio vaisto flakone (30 ml flakone) yra 6,6 mg polisorbato 80, tai atitinka 0,66 mg/kg arba mažiau, vartojant didžiausią dozę suaugusiems pacientams ir vaikų populiacijos pacientams, sveriantiems daugiau kaip 10 kg, bei atitinka 1,32 mg/kg arba mažiau, vartojant didžiausią dozę vaikų populiacijos pacientams, sveriantiems nuo 5 iki mažiau kaip 10 kg. Polisorbitai gali sukelti alerginių

reakcijų. Jei žinote, kad Jūs esate / Jūsų vaikas yra alergiškas bet kokiai medžiagai, pasakykite gydytojui.

3. Kaip vartoti Soliris

Mažiausiai 2 savaites prieš pradėdant gydymą Soliris, gydytojas Jus paskiepys nuo meningokokinės infekcijos, jei anksčiau nesiskiepijote, arba, jei baigėsi skiepo galiojimo laikas. Jeigu Jūsų vaikas yra jaunesnio amžiaus nei galima skiepyti arba jeigu Jūs nebuvote paskiepytas bent 2 savaites iki gydymo Soliris pradžios, gydytojas skirs antibiotikų, kad būtų sumažinta infekcijos rizika iki kol praeis 2 savaitės po to, kai buvote paskiepytas.

Jūsų gydytojas paskiepys jaunesnį kaip 18 metų vaiką nuo *Haemophilus influenzae* ir pneumokokinės infekcijos, griežtai laikydamasis nacionalinių vakcinacijos rekomendacijų kiekvienai amžiaus grupei.

Tinkamo vartojimo instrukcija

Gydymą atlikti gali gydytojas ar kitas medicinos darbuotojas, sulašindamas praskiestą Soliris flakono turinį iš lašelinės maišelio pro vamzdelį tiesiai į veną. Pradiniu etapu vadinamos gydymo pradžios rekomenduojama trukmė yra virš 4 savaitių, po to eina palaikomasis etapas.

Jeigu šį vaistinį preparatą vartojate PNH gydymui

Suaugusiems

- Pradinis etapas
Per pirmąsias keturias savaites gydytojas kas savaitę turi atlikti praskiesto Soliris infuziją į veną. Kiekvienos infuzijos dozė yra 600 mg (2 flakonai po 30 ml), ir ji trunka 25-45 minutes (35 minutes ± 10 minučių).
- Palaikomasis etapas
 - Penktąją savaitę gydytojas sulašina į veną 900 mg praskiesto Soliris dozę (3 flakonus po 30 ml) per 25-45 minutes (35 minutes ± 10 minučių).
 - Pasibaigus penktajai savaitei, gydytojas skirs 900 mg dozę kas dvi savaites kaip ilgalaikį gydymą.

Jeigu šį vaistinį preparatą vartojate aHUS, refrakterinės GM arba NMOSD gydymui

Suaugusiems

- Pradinis etapas
Per pirmąsias keturias savaites gydytojas kas savaitę turi atlikti praskiesto Soliris infuziją į veną. Kiekvienos infuzijos dozė yra 900 mg (3 flakonai po 30 ml), ir ji trunka 25-45 minutes (35 minutes ± 10 minučių).
- Palaikomasis etapas
 - Penktąją savaitę gydytojas sulašina į veną iki 1 200 mg praskiesto Soliris dozę (4 flakonai po 30 ml) per 25-45 minutes (35 minutes ± 10 minučių).
 - Pasibaigus penktajai savaitei, gydytojas skirs iki 1 200 mg dozę praskiesto Soliris (4 flakonai po 30 ml) kas dvi savaites kaip ilgalaikį gydymą.

PNH, aHUS arba refrakterine GM sergantiems vaikams ir paaugliams, kurie sveria 40 kg ir daugiau, skiriama suaugusiųjų dozė.

PNH, aHUS arba refrakterine GM sergantiems vaikams ir paaugliams, kurie sveria mažiau kaip 40 kg, skiriama mažesnė dozė, atsižvelgiant į jų kūno svorį. Dozę apskaičiuos gydytojas.

Jaunesniems kaip 18 metų vaikams ir paaugliams, sergantiems PNH ar aHUS:

Kūno svoris	Pradinis etapas	Palaikomasis etapas
30-< 40 kg	600 mg per savaitę pirmąsias 2 savaites	900 mg trečiąją savaitę; vėliau 900 mg kas 2 savaites
20-< 30 kg	600 mg per savaitę pirmąsias 2 savaites	600 mg trečiąją savaitę; vėliau 600 mg kas 2 savaites

10-< 20 kg	600 mg vienkartinė dozė pirmąją savaitę	300 mg antrąją savaitę; vėliau 300 mg kas 2 savaites
5-< 10 kg	300 mg vienkartinė dozė pirmąją savaitę	300 mg antrąją savaitę; vėliau 300 mg kas 3 savaites

Asmenims, kuriems atliekama plazmos pakeitimo procedūra, gali būti skiriamos papildomos Soliris dozės.

Po kiekvienos infuzijos Jus reikia stebėti maždaug vieną valandą. Visada tiksliai laikykitės gydytojo nurodymų.

Ką daryti pavartojus per didelę Soliris dozę?

Jei manote, kad netyčia pavartojote didesnę, negu Jums paskirta, Soliris dozę, pasitarkite su gydytoju.

Pamiršus pavartoti Soliris

Jei pamiršote pavartoti dozę, tuoj pat kreipkitės į gydytoją ir perskaitykite toliau pateiktą skyrių „Nustojus vartoti Soliris“.

Nustojus vartoti Soliris, jei sergate PNH

Nutraukus ar baigus gydymą, gali pasikartoti PNH simptomai. Gydytojas turi su Jumis aptarti galimą šalutinį poveikį ir paaiškinti galimus pavojus. Gydytojas turi nuolat jus stebėti.

Kaip vieną iš pavojų, nustojus vartoti Soliris, galima paminėti suirusių raudonųjų kraujo ląstelių skaičiaus padidėjimą, kuris gali sukelti:

- žymų raudonųjų kraujo ląstelių skaičiaus sumažėjimą (anemiją);
- minčių susipainiojimą arba Jūsų budrumo pokyčius;
- krūtinės skausmą arba anginą;
- kreatinino kiekio kraujyje padidėjimą (inkstų sutrikimus);
- trombozę (kraujo krešulius).

Jei jums pasireiškė bet kuris šių simptomų, kreipkitės į gydytoją.

Nustojus vartoti Soliris, jei sergate aHUS

Nutraukus ar baigus gydymą, gali pasikartoti aHUS simptomai. Gydytojas turi su Jumis aptarti galimą šalutinį poveikį ir paaiškinti galimus pavojus. Gydytojas turi nuolat jus stebėti bent 12 savaitių.

Kaip vieną iš pavojų, nustojus vartoti Soliris, galima paminėti trombocitų uždegimą, kuris gali sukelti:

- žymų trombocitų skaičiaus sumažėjimą (trombocitopeniją),
- žymų raudonųjų kraujo ląstelių irimo padidėjimą,
- retesnę šlapinimąsi (inkstų problemas),
- kreatinino koncentracijos kraujyje padidėjimą (inkstų sutrikimus),
- minčių susipainiojimą arba Jūsų budrumo pokyčius,
- krūtinės skausmą arba anginą,
- dusulį,
- trombozę (kraujo krešulius).

Jeigu Jums pasireiškė bet kuris šių simptomų, kreipkitės į gydytoją.

Nustojus vartoti Soliris refrakterinei GM gydyti

Laikina arba visiškai nustojus vartoti Soliris, Jums gali atsinaujinti GM simptomai. Prieš nustodami vartoti Soliris, kreipkitės į gydytoją. Gydytojas su Jumis aptars galimą šalutinį poveikį ir riziką. Gydytojas taip pat norės atidžiai Jus stebėti.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

Nustojus vartoti Soliris gydant NMOSD

Laikina arba visiškai nutraukus gydymą Soliris, Jums gali pasunkėti NMOSD simptomai ir įvykti

ligos atkrytis. Prieš nustodami vartoti Soliris, kreipkitės į gydytoją. Gydytojas su Jumis aptars galimą šalutinį poveikį ir riziką. Gydytojas taip pat norės atidžiai Jus stebėti.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Prieš pradėdant gydymą, gydytojas turi su jumis aptarti galimą šalutinį poveikį ir paaiškinti Soliris privalumus bei pavojus.

Sunkiausias šalutinis poveikis buvo meningokokinis sepsis.

Jeigu Jums pasireiškė bent vienas iš meningokokinės infekcijos simptomų (žr. 2 skyriuje skyrelį apie meningokokinius ir kitų *Neisseria* infekcijų pavojų), reikia nedelsiant pranešti gydytojui.

Jei nesate tikri dėl toliau išvardyto šalutinio poveikio, paprašykite gydytojo jį paaiškinti.

Labai dažnas: gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų: galvos skausmas.

Dažnas: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų:

- plaučių uždegimas (pneumonija), peršalimas (nosiaryklės uždegimas), šlapimo sistemos infekcinė liga (šlapimo takų infekcija);
- mažas baltųjų kraujo ląstelių kiekis (leukopenija), raudonųjų kraujo ląstelių skaičiaus sumažėjimas, dėl kurio pabąla oda, juntamas silpnumas ar dusulys;
- nesugebėjimas užmigti;
- svaigulys; padidėjęs kraujospūdis;
- viršutinių kvėpavimo takų infekcinė liga, kosulys, ryklės skausmas (ryklės ir gerklės skausmas), bronchitas, pūslelės ant lūpų peršalus (paprastoji pūslelinė);
- viduriavimas, vėmimas, pykinimas, pilvo skausmas, bėrimas, plaukų slinkimas (alopecija), odos niežulys (niežėjimas);
- sąnarių (rankų ir kojų) skausmai, galūnių (rankų ir kojų) skausmas;
- karščiavimas, nuovargis, į gripą panaši liga;
- su infuzija susijusi reakcija.

Nedažnas: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų:

- sunki infekcinė liga (meningokokinė infekcija), sepsis, sepsinis šokas, virusinė infekcinė liga, apatinių kvėpavimo takų infekcija, skausmas skrandžio srityje (virškinimo trakto infekcinė liga), šlapimo pūslės uždegimas (cistitas);
- infekcija, grybelinė infekcija, pūlių kaupimasis (abscesas), tam tikro tipo odos infekcija (celiulitas), gripas, sinusitas, dantų infekcija (abscesas), dantenų infekcija;
- santykinai mažas trombocitų kiekis kraujyje (trombocitopenija), sumažėjęs tam tikrų kraujo ląstelių, vadinamų limfocitais, kiekis kraujyje (limfopenija), juntamas širdies plakimas;
- sunki alerginė reakcija, sukelianti pasunkėjusį kvėpavimą arba svaigulį (anafilaksinė reakcija), padidėjęs jautrumas;
- apetito praradimas;
- depresija, nerimas, nuotaikos pokyčiai, miego sutrikimas;
- kūno dalies dilgčiojimas (parestezija), drebėjimas, skonio jutimo sutrikimai (disgeuzija), alpulys;
- neaiškus regėjimas;
- spengesys ausyse, galvos svaigimas (*vertigo*);
- staigus ir greitai pasireiškiantis labai aukštas kraujospūdis, sumažėjęs kraujospūdis, karščio pylimas, venų sutrikimai;
- dispnėja (pasunkėjęs kvėpavimas), kraujavimas iš nosies, užkimšta nosis (nosies gleivinės paburkimas), gerklės dirginimas, sloga (rinorėja);
- pilvaplėvės (daugumą pilvo ertmės organų dengiančio audinio) uždegimas, vidurių užkietėjimas, diskomfortas skrandyje pavalgis (dispepsija), pilvo pūtimas;

- dilgėlinė, odos paraudimas, sausa oda, raudonos arba violetinės dėmės po oda, padidėjęs prakaitavimas, odos uždegimas;
- raumenų mėšlungis, raumenų skausmai, nugaros ir kaklo skausmas, kaulų skausmas;
- inkstų sutrikimas, pasunkėjęs ar skausmingas šlapinimasis (dizurija), kraujas šlapime;
- spontaniinė varpos erekcija;
- patinimas (edema), diskomfortas krūtinėje, silpnumo pojūtis (astenija), krūtinės skausmas, skausmas infuzijos vietoje, drebulys;
- kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas, kraujo tūrio dalies, kurią užima raudonosios kraujo ląstelės sumažėjimas, deguonį pernešančio baltymo raudonose kraujo ląstelėse kiekio sumažėjimas.

Retas: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų:

- grybelių sukelta infekcija (*Aspergillus* infekcija), sąnario infekcija (bakterinis artritas), *Haemophilus* sukelta infekcinė liga, impetiga, bakterinė lytiniu keliu plintanti liga (gonorėja);
- odos auglys (melanoma), kaulų čiulpų sutrikimas;
- raudonųjų kraujo ląstelių irimas (hemolizė), ląstelių sukibimas, nenormalus krešėjimo faktorius, sutrikęs kraujo krešėjimas;
- su padidėjusiu skydliaukės aktyvumu susijusi liga (Greivso [*Graves*] liga);
- nenormalūs sapnai;
- akies dirginimas;
- kraujosruvos;
- neįprastas skrandžio turinio grįžimas, dantenų skausmas;
- odos ir (arba) akių pageltimas (gelta);
- odos spalvos sutrikimas;
- burnos raumens spazmas, sąnarių patinimas;
- menstruacijų sutrikimas;
- nenormalus į veną leidžiamo vaisto išteklėjimas iš venos, nenormalus pojūtis infuzijos vietoje, karščio pojūtis.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Soliris

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir flakono etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Gamintojo pakuotėje laikomus Soliris flakonus galima išimti iš šaldytuvo **tik vienam ne ilgesniam kaip 3 dienų laikotarpiui**. Pasibaigus šiam laikotarpiui, vaistą vėl galima padėti į šaldytuvą.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Praskiestas vaistas turi būti vartojamas per 24 valandas.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Soliris sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra ekulizumabas (viename flakone yra 300 mg/30 ml, t. y. 10 mg/ml).
 - Pagalbinės medžiagos yra:
 - natrio-divandenilio fosfatas
 - dinatrio fosfatas
 - natrio chloridas
 - polisorbato 80 (augalinės kilmės)
- Tirpiklis: injekcinis vanduo
- Soliris sudėtyje yra natrio ir polisorbato 80. Žr. 2 skyriuje.

Soliris išvaizda ir kiekis pakuotėje

Soliris yra tiekiamas kaip koncentratas infuziniam tirpalui (pakuotėje yra vienas 30 ml flakonas). Soliris yra skaidrus ir bespalvis tirpalas.

Registruotojas

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

Gamintojas

Almac Pharma Services
22 Seagoe Industrial Estate
Craigavon BT63 5QD
Jungtinė Karalystė

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

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

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Česká republika

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Alexion Europe SAS
Tel: +353 1 800 882 840

Ísland

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

Italia

Alexion Pharma Italy srl
Tel: +39 02 7767 9211

Κύπρος

Alexion Europe SAS
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Malta

Alexion Europe SAS
Tel: +353 1 800 882 840

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>. Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.

Soliris ruošimo instrukcija sveikatos priežiūros specialistams

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

1- Kaip Soliris tiekiamas?

Kiekviename Soliris flakone yra 30 ml preparato tirpalo, kuriame ištirpinta 300 mg veikliosios medžiagos.

2- Prieš vartojimą

Vaistas turi būti paruoštas ir praskiestas pagal geros praktikos taisykles, ypatingą dėmesį skiriant aseptikos reikalavimams.

Soliris paruošti vartojimui gali tik kvalifikuotas medicinos darbuotojas, naudojantis aseptikos metodus.

- Vizualiai patikrinti Soliris tirpalą ir nustatyti, ar nėra pašalinių medžiagų dalelių ir spalvos pakitimų.
- Steriliu švirkštu ištraukti reikiamą Soliris kiekį iš flakono(-ų).
- Įleisti rekomenduojamą dozę į infuzinį maišelį.
- Atskiesti Soliris iki galutinės 5 mg/ml koncentracijos (pradinė koncentracija padalinta iš 2), pridedant į infuzinį maišelį atitinkamą kiekį skiediklio. 300 mg dozėms reikia 30 ml Soliris (10 mg/ml) ir 30 ml skiediklio. 600 mg dozėms reikia 60 ml Soliris (10mg/ml) 60 ml skiediklio. 900 mg dozėms reikia 90 ml Soliris ir 90 ml skiediklio. 1 200 mg dozėms reikia 120 ml Soliris ir 120 ml skiediklio.
Galutinis 5 mg/ml praskiesto Soliris tirpalo kiekis yra 60 ml 300 mg dozėms, 120 ml 600 mg dozėms, 180 ml 900 mg dozėms arba 240 ml 1 200 mg dozėms.
- Skiedikliai: 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinis tirpalas, 4,5 mg/ml (0,45 %) natrio chlorido injekcinis tirpalas arba 5 % gliukozės tirpalas vandenyje.
- Švelniai sujudinti infuzinį maišelį, kuriame yra praskiestas Soliris tirpalas, kad vaistinis preparatas gerai susimaišytų su skiedikliu.
- Praskiestą tirpalą prieš vartojimą reikia palaikyti aplinkos temperatūroje, kad jis sušiltų iki kambario temperatūros [18 °C – 25 °C].
- Praskiesto tirpalo negalima šildyti mikrobangų krosnelėje arba taikant kitą karščio šaltinį, išskyrus vyraujančią kambario temperatūrą.
- Išmesti vaistinio preparato likučius flakone.
- Praskiestas Soliris tirpalas prieš vartojimą gali būti laikomas 2 °C – 8 °C temperatūroje iki 24 valandų.

3- Vartojimas

- Soliris į veną negalima sušvirkšti iš karto arba boliuso būdu.
- Soliris turi būti lašinamas kaip infuzija į veną.
- Praskiestas Soliris tirpalas turi būti lašinamas kaip infuzija į veną 25-45 minutes (35 minutes ± 10 minučių) suaugusiems pacientams ir 1-4 valandas jaunesniems kaip 18 metų pacientams vaikams, naudojant lašelinę, pompą su švirkštu arba infuzinę pompą. Lašinimo pacientui metu praskiesto Soliris tirpalo apsaugoti nuo šviesos nebūtina.

Po infuzijos pacientą reikia vieną valandą stebėti. Jei vartojant Soliris pasireiškia šalutinis poveikis, gydytojo nuožiūra būtina sulėtinti infuzijos greitį arba ją iš viso nutraukti. Jei infuzijos greitis sumažinamas, bendra infuzijos trukmė suaugusiems negali viršyti dviejų valandų, o jaunesniems kaip 18 metų vaikams – keturių valandų.

4- Specialios preparato ruošimo ir laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos. Gamintojo pakuotėje laikomus Soliris flakonus galima išimti iš šaldytuvo **tik vienam ne ilgesniam kaip 3 dienų laikotarpiui**. Pasibaigus šiam laikotarpiui, preparatą vėl galima padėti į šaldytuvą.

Ant dėžutės ir flakono etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.