

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Soliris 300 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Ekulizumabs ir humanizēta monoklonālā IgG_{2/4}K antiķiela, kas producēta NS0 šūnu līnijā ar rekombinanto DNS tehnoloģiju.

Viens 30 ml flakons satur 300 mg ekulizumaba (*Eculizumab*) (10 mg/ml).

Pēc atšķaidīšanas infūzijas šķīduma galīgā koncentrācija ir 5 mg/ml.

Palīģvielas ar zināmu iedarbību: nātrijs (5 mmol flakonā), polisorbāts 80 (6,6 ml flakonā).

Pilnu palīģvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.

Dzidsrs, bezkrāsains šķīdums ar pH 7,0.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Soliris ir paredzēts pieaugušo un bērnu ārstēšanai ar:

- paroksismālu nakts hemoglobīnūriju (*paroxysmal nocturnal haemoglobinuria* - PNH). Pierādījumi par klīnisko ieguvumu ir demonstrēti pacientiem ar hemolīzi ar klīnisko(-iem) simptomu(-iem), kurš(-i) norāda uz slimības augstu aktivitāti, neskatoties uz transfūzijas vēsturi (skatīt 5.1. apakšpunktu);
- atipisku hemolītiski urēmisko sindromu (*atypical haemolytic uremic syndrome* - aHUS) (skatīt 5.1. apakšpunktu);
- refraktāru ģeneralizētu *myasthenia gravis* (*generalized myasthenia gravis* - gMG) pacientiem no 6 gadu vecuma, kuri ir pozitīvi pret acetilholīna receptoru (AChR) antiķielām (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Soliris ir paredzēts pieaugušo ārstēšanai ar:

- optiskā neiromielīta spektra slimību (*neuromyelitis optica spectrum disorder* - NMOSD) pacientiem, kuri ir pozitīvi pret akvaporīna 4 (AQP4) antiķielām, ar recidivējošu slimības gaitu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Soliris ievadīšana jāveic veselības aprūpes speciālistam un jāuzrauga ārstam, kuram ir pieredze pacientu ar hematoloģisku, nieru, neiromuskulāru vai neiroiekaisīģu slimību ārstēšanā.

Infūzijas ievadīšanu mājās apstākļos var apsvērt pacientiem, kuriem klīniskā bijusi laba infūziju panesība. Lēmums par infūziju saņemšanu pacientam mājās apstākļos jāpieņem pēc tam, kad ārstējošais ārsts to izvērtēģis un ieteicis. Infūzijas ievadīšana mājās apstākļos jāveic kvalificētam veselības aprūpes speciālistam.

Devas

Paroksismālās nakts hemoglobīnūrijas (PNH) ārstēšanai pieaugušiem pacientiem:

PNH ārstēšanas devu shēma pieaugušiem pacientiem (≥ 18 gadu veci) sastāv no 4 nedēļu sākuma fāzes un tālākās uzturošās fāzes.

- Sākuma fāze: 600 mg Soliris ievada vēnā 25 – 45 minūšu (35 minūtes $\pm$ 10 minūtes) infūzijas veidā katru nedēļu pirmās 4 nedēļas.
- Uzturošā fāze: 900 mg Soliris devu ievada vēnā 25 – 45 minūšu (35 minūtes $\pm$ 10 minūtes) infūzijas veidā piektās nedēļas laikā, kam seko 900 mg Soliris deva ievadīta vēnā 25 – 45 minūšu infūzijas (35 minūtes $\pm$ 10 minūtes) veidā ik pēc 14 ± 2 dienām (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Atipiskā hemolītiski urēmiskā sindroma (aHUS), refraktāras ģeneralizētas myasthenia gravis (gMG) un optiskā neiromielīta spektra slimības (NMOSD) ārstēšanai pieaugušiem pacientiem:

aHUS, refraktāras gMG un NMOSD ārstēšanas devu shēma pieaugušajiem (vecākiem par 18 gadiem) sastāv no 4 nedēļu sākuma fāzes un tālākās uzturošās fāzes.

- Sākuma fāze: 900 mg Soliris devu ievada vēnā 25 – 45 minūšu (35 minūtes $\pm$ 10 minūtes) infūzijas veidā katru nedēļu pirmās 4 nedēļas.
- Uzturošā fāze: 1200 mg Soliris devu ievada vēnā 25 – 45 minūšu (35 minūtes $\pm$ 10 minūtes) infūzijas veidā piektās nedēļas laikā, kam seko 1200 mg Soliris deva ievadīta vēnā 25 – 45 minūšu (35 minūtes $\pm$ 10 minūtes) infūzijas veidā ik pēc 14 ± 2 dienām (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Refraktāra gMG

Pieejamie dati liecina, ka klīnisko atbildes reakciju parasti panāk līdz Soliris terapijas 12. nedēļai. Terapijas pārtraukšana jāapsver pacientam, kam 12 nedēļu laikā nav pierādījumu par terapeitisku ieguvumu.

Pediatriskie PNH, aHUS un refraktāras gMG pacienti

Pediatriskos PNH, aHUS un refraktāras gMG pacientus ar ķermeņa masu ≥ 40 kg ārstē attiecīgi atbilstoši pieaugušajiem ieteiktajai ārstēšanas devu shēmai.

Pediatriskajiem PNH, aHUS un refraktāras gMG pacientiem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 40 kg, jāievēro sekojoša Soliris devu shēma:

Pacienta ķermeņa masa	Sākuma fāze	Uzturošā fāze
30 līdz <40 kg	600 mg nedēļā pirmās 2 nedēļas	900 mg 3. nedēļā, tad 900 mg katru 2 nedēļu
20 līdz <30 kg	600 mg nedēļā pirmās 2 nedēļas	600 mg 3. nedēļā, tad 600 mg katru 2. nedēļu
10 līdz <20 kg	600 mg vienreizēja deva 1. nedēļā	300 mg 2. nedēļā, tad 300 mg katru 2. nedēļu
5 līdz <10 kg	300 mg vienreizēja deva 1. nedēļā	300 mg 2. nedēļā, tad 300 mg katru 3. nedēļu

Dati par pediatrikajiem pacientiem ar PNH vai refraktāru gMG, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 40 kg, ir ierobežoti. Soliris devas pediatrikās populācijas pacientiem ar PNH un refraktāru gMG, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 40 kg, neatšķiras no ķermeņa masai pielāgotās devu shēmas pediatrikajiem pacientiem ar aHUS. Pamatojoties uz pieejamajiem farmakokinētiskās (FK)/farmakodinamiskās (FD) datiem par pacientiem ar aHUS, PNH un refraktāru gMG, kurus ārstēja ar Soliris, šīs ķermeņa masai pielāgotās devu shēmas paredzamā efektivitāte un drošuma profils pediatrikajiem pacientiem līdzinās efektivitātei un drošuma profilam pieaugušajiem. Paredzams, ka pacientiem ar refraktāru gMG, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 40 kg, šī uz ķermeņa masu balstītā devu shēma radīs līdzīgu efektivitātes un drošuma profilu kā pieaugušajiem.

Papildu Soliris devas nepieciešamas, ja vienlaicīgi tiek veikta plazmas terapija – plazmaferēze (PF), plazmas apmaiņa (PA) vai svaigi sasaldētas plazmas ievadīšana (PI) –, kā norādīts tālāk.

Plazmas terapijas veids	Biežāk lietotā Soliris deva	Papildu Soliris deva katras PF/PA/PI procedūras gadījumā	Papildu Soliris devas lietošanas laiks
Plazmaferēze vai plazmas apmaiņa	300 mg	300 mg katrā plazmaferēzes vai plazmas apmaiņas gadījumā	60 minūšu laikā pēc katras plazmaferēzes vai plazmas apmaiņas
	≥600 mg	600 mg katrā plazmaferēzes vai plazmas apmaiņas gadījumā.	
Svaigi sasaldētas plazmas ievadīšana	≥300 mg	300 mg katrā svaigi sasaldētas plazmas ievadīšanas reizē	60 minūtes pirms katras svaigi sasaldētas plazmas ievadīšanas

Saīsinājumi: PF/PA/PI = plazmaferēze/plazmas apmaiņa/plazmas ievadīšana

Papildu Soliris deva ir nepieciešama, vienlaicīgi ievadot intravenozi lietojamo imūnglobulīnu (IVIg), kā norādīts tālāk (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pēdējā lietotā Soliris deva	Papildu Soliris deva	Papildu Soliris devas lietošanas laiks
≥ 900 mg	600 mg IVIg ievadīšanas ciklā	Iespējami ātrāk pēc IVIg cikla
≤ 600 mg	300 mg IVIg ievadīšanas ciklā	

Saīsinājums: IVIg = intravenozi ievadāmais imūnglobulīns

Terapijas uzraudzība

aHUS pacienti jānovēro attiecībā uz trombotiskas mikroangiopātijas (TMA) pazīmju un simptomu rašanos (skatīt 4.4. apakšpunktu “aHUS laboratoriska uzraudzība”).

Soliris terapiju ir ieteicams turpināt visu pacienta mūžu, ja vien Soliris terapijas pārtraukšana nav klīniski indicēta (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti

Soliris drīkst ievadīt pacientiem, kas ir 65 gadus veci un vecāki. Nav pierādījumu, kas liecinātu, ka, ārstējot vecāka gadagājuma cilvēkus, ir nepieciešama speciāla piesardzība – lai gan pieredze ar Soliris šajā pacientu grupā ir ierobežota.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav nepieciešama devas pielāgošana (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Nav pētīta Soliris drošums un efektivitāte pacientiem ar aknu darbības traucējumiem.

Pediatriskā populācija

Soliris drošums un efektivitāte bērniem ar refraktāru gMG, kas jaunāki par 6 gadiem, nav noteikta.

Soliris drošums un efektivitāte bērniem ar NMOSD, kas jaunāki par 18 gadiem, nav noteikta.

Lietošanas veids

Neievadīt kā intravenozu “grūdienu” vai bolus injekciju. Soliris drīkst ievadīt tikai intravenozas infūzijas veidā, kā aprakstīts zemāk.

Ieteikumus par zāļu atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

Atšķaidītais Soliris šķīdums ir jāievada vēnā infūzijas veidā 25 – 45 minūšu (35 minūtes ± 10 minūtes) laikā pieaugušajiem un 1–4 stundu laikā pediatriiskajiem pacientiem, kas ir jaunāki par 18 gadiem, ar dabisku plūsmu, šļirces tipa sūkni vai infūzijas sūkni. Ievadot atšķaidīto Soliris šķīdumu pacientam, nav nepieciešams šķīdumu sargāt no gaismas.

Pacienti ir jāuzrauga vienu stundu pēc infūzijas. Ja Soliris ievadīšanas laikā parādās nevēlama reakcija, pēc ārsta uzskatiem infūziju var palēnināt vai apturēt. Ja infūziju palēnina, kopējais infūzijas laiks nedrīkst pārsniegt divas stundas pieaugušajiem un četras stundas pediatriiskajiem pacientiem, kas ir jaunāki par 18 gadiem.

Dati par drošumu, kas pamato infūzijas ievadīšanu mājas apstākļos, ir ierobežoti. Mājas apstākļos ieteicami papildu piesardzības pasākumi, piemēram, infūzijas reakciju vai anafilakses neatliekamās terapijas pieejamība. Infūzijas reakcijas aprakstītas zāļu apraksta 4.4. un 4.8. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret ekulizumabu, peļu izcelsmes olbaltumvielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Soliris terapiju nedrīkst sākt pacientiem (skatīt 4.4. apakšpunktu):

- ar neizārstētu *Neisseria meningitidis* infekciju,
- kas nav vakcinēti pret *Neisseria meningitidis*, ja vien viņi nesaņem profilaktisku ārstēšanu ar piemērotām antibiotikām, kamēr nav pagājušas 2 nedēļas pēc vakcinācijas.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Nav sagaidāms, ka Soliris ietekmēs PNH slimnieku anēmijas aplastisko komponentu.

Meningokoku infekcija

Soliris darbības mehānisma dēļ tā lietošana palielina pacienta uzņēmību pret meningokoku (*Neisseria meningitidis*) infekciju. Meningokoku slimība var rasties saistībā ar jebkuru serogrupu. Lai samazinātu infekcijas risku, visi pacienti ir jāvakcinē vismaz 2 nedēļas pirms Soliris saņemšanas, ja vien risks, kas rodas atliktas Soliris terapijas dēļ pārsniedz meningokoku infekcijas attīstības riskus. Pacientiem, kam uzsākta Soliris terapija mazāk kā 2 nedēļas pēc tetravalentas meningokoku vakcīnas saņemšanas, jāsaņem piemēroti antibiotiskie līdzekļi profilaksei, līdz būs pagājušas 2 nedēļas pēc vakcinācijas. Ir ieteicamas vakcīnas pret serogrupām A, C, Y, W 135, lai pasargātu no biežāk sastopamajām patogēnajām meningokoku serogrupām. Ieteicama arī vakcīna pret B serogrupu, ja tāda ir pieejama. Pacienti jāvakcinē saskaņā ar spēkā esošajām nacionālām vakcinācijas vadlīnijām par vakcīnu lietošanu.

Vakcinācija var tālāk aktivēt komplementu. Tā rezultātā pacientiem ar komplementa mediētu slimību, ieskaitot PNH, aHUS, refraktāru gMG un NMOSD, var novērot vienlaicīgi noritošās slimības pazīmju un simptomu pastiprināšanos, piemēram, hemolīzi (PNH), TMA (aHUS), MG saasināšanos (refraktāru gMG) vai recidīvu (NMOSD). Tādēļ pēc ieteicamās vakcinācijas pacienti rūpīgi jānovēro, vai nerodas slimības simptomi.

Vakcinācija var būt nepietiekama meningokoku infekcijas novēršanai. Ir jāievēro oficiālie norādījumi par pareizu antibakteriālo līdzekļu lietošanu. Ir ziņots par smagas vai letālas meningokoku infekcijas gadījumiem ar Soliris ārstētiem pacientiem. Bieži pacientiem, kas ārstēti ar Soliris, meningokoku infekcija izpaužas kā sepse (skatīt 4.8. apakšpunktu). Lai pamanītu agrīnās meningokoku infekcijas

pazīmes, visi pacienti ir jāuzrauga, aizdomu gadījumā par infekciju nekavējoties jānovērtē viņu stāvoklis un nepieciešamības gadījumā jāārstē ar piemērotām antibiotikām. Pacienti jāinformē par šīm pazīmēm, simptomiem un rīcību, lai nekavējoties vērstos pēc ārsta palīdzības. Ārstam jāapspriež ar pacientu visi ar Soliris lietošanu saistītie ieguvumi un riski un jānodrošina pacients ar Soliris pacienta brošūru un pacienta drošības karti (skatīt aprakstu lietošanas instrukcijā).

Citas sistēmiskas infekcijas

Darbības mehānisma dēļ ar Soliris piesardzīgi jāārstē pacienti ar aktīvām sistēmiskām infekcijām. Pacienti var būt paaugstināta uzņēmība pret infekcijām – īpaši tādām, ko izraisa *Neisseria* un iekapsulētas baktērijas. Ir ziņots par nopietnām neisēriju infekcijām (atšķirīgām no *Neisseria meningitidis*), ieskaitot diseminētu gonokoku infekciju.

Pacienti jāsniedz lietošanas instrukcijā uzrādītā informācija, lai palielinātu viņu izpratni par potenciāli nopietnām infekcijām un to pazīmēm un simptomiem. Ārstiem jāinformē pacienti par gonorejas profilaksi.

Reakcijas uz infūziju

Soliris ievadīšana var izraisīt reakcijas uz infūziju vai imūngenitāti, kas var radīt alerģiskas vai paaugstinātas jutības reakcijas (ieskaitot anafilaksi). Klīniskajos pētījumos 1 (0,9%) refraktāras gMG pacientam bija tāda reakcija uz infūziju, kas prasīja Soliris lietošanas pārtraukšanu. Nevienam no pediatriiskajiem PNH, aHUS, refraktāras gMG un NMOSD pacientiem nebija tādas reakcijas uz infūziju, kas prasītu Soliris lietošanas pārtraukšanu. Visiem pacientiem, kuriem parādās nopietnas reakcijas uz infūziju, ir jāpārtrauc Soliris ievadīšana un jālieto atbilstošas zāles.

Imūngenitāte

Ar Soliris ārstētiem pacientiem visos klīniskajos pētījumos retos gadījumos tika konstatēta antivielu atbildes reakcija. Placebo kontrolētos PNH pētījumos konstatēta zema antivielu atbildes reakcija (ar biežumu 3,4%), kas ir līdzīga placebo grupai novērotajai (4,8%).

Ar Soliris ārstētiem aHUS pacientiem antivielas pret Soliris konstatēja 3/100 (3%), nosakot ar elektrohemiluminiscences (EHL) saistīšanas testu. 1/100 (1%) aHUS pacientiem bija zemas pozitīvas neitralizējošo antivielu vērtības.

Placebo kontrolētā refraktāras gMG pētījumā 26 aktīvās ārstēšanas nedēļās nevienam (0/62) no pacientiem, ko ārstēja ar Soliris, nekonstatēja antivielu reakciju pret zālēm, turpretim refraktāras gMG pētījuma pagarinājumā kopumā pavisam 3/117 (2,6%) bija pozitīvas antivielu pret zālēm testa rezultāts jebkurā vizītē pēc pētījuma sākuma. Pozitīvi antivielu pret zālēm testa rezultāti bija īslaicīgi, jo nākamajās vizītēs nekonstatēja pozitīvus titrus, un šiem pacientiem nebija klīniskas atrades, kas liecinātu par pozitīvu antivielu pret zālēm titru ietekmi.

Placebo kontrolētā NMOSD pētījumā 2/95 (2,1%) pacientiem, ko ārstēja ar Soliris, pēc pētījuma sākuma konstatēja antivielu reakciju pret zālēm. Abiem pacientiem neitralizējošo antivielu testa rezultāti bija negatīvi. Paraugiem ar pozitīvu antivielu pret zālēm testa rezultātu titrs bija zems un klātbūtne īslaicīga. Nav konstatēta korelācija starp antivielu veidošanos un klīnisko atbildes reakciju vai nevēlamām blakusparādībām.

Imunizācija

Pirms Soliris terapijas uzsākšanas ir ieteicams veikt PNH, aHUS, refraktāras gMG un NMOSD pacientu imunizāciju atbilstoši pašreizējām imunizācijas vadlīnijām. Papildus visi pacienti ir jāvakcinē pret meningokoku infekcijām vismaz 2 nedēļas pirms Soliris saņemšanas, ja vien risks, kas rodas atliktas Soliris terapijas dēļ, nav lielāks par meningokoku infekcijas attīstības risku. Pacientiem, kuriem uzsākta Soliris terapija mazāk kā 2 nedēļas pēc tetravalentas meningokoku vakcīnas saņemšanas, jāsaņem piemēroti antibiotiskie līdzekļi profilaksei, līdz būs pagājušas 2 nedēļas pēc vakcinācijas. Ir ieteicamas vakcīnas pret serogrupām A, C, Y, W 135, lai pasargātu no biežāk sastopamajām patogēnajām meningokoku serogrupām. Ieteicama arī vakcīna pret B serogrupu, ja tāda ir pieejama (skatīt sadaļu “Meningokoku infekcija”).

Pacienti, kas jaunāki par 18 gadiem, jāvakcinē pret *Haemophilus influenzae* un pneimokoku infekcijām un rūpīgi jāievēro vietējās vakcinācijas rekomendācijas atbilstoši katrai vecuma grupai.

Vakcinācija var tālāk aktivēt komplementu. Tā rezultātā pacientiem ar komplementa mediētu slimību, ieskaitot PNH, aHUS, refraktāru gMG un NMOSD, var novērot vienlaicīgi noritošās slimības pazīmju un simptomu pastiprināšanos, piemēram, hemolīzi (PNH), TMA (aHUS), MG saasināšanos (refraktāru gMG) vai recidīvu (NMOSD). Tādēļ pēc ieteicamās vakcinācijas pacienti rūpīgi jānovēro, vai nerodas slimības simptomi.

Antikoagulantu terapija

Ārstējot ar Soliris, nevajag mainīt ārstēšanu ar antikoagulantiem.

Imūnsupresanti un antiholīnesterāzes līdzekļi

Refraktāra gMG

Laikā, kad tiek samazināta vai pārtraukta imūnsupresantu un antiholīnesterāzes līdzekļu lietošana, pacienti rūpīgi jāuzrauga, lai savlaicīgi konstatētu slimības saasināšanās pazīmes.

Optiskā neiromielīta spektra slimība

Laikā, kad tiek samazināta vai pārtraukta imūnsupresantu terapija, pacienti rūpīgi jāuzrauga, lai savlaicīgi konstatētu iespējama NMOSD recidīva pazīmes un simptomus.

PNH laboratoriska uzraudzība

PNH pacientiem ir jāuzrauga intravaskulārās hemolīzes pazīmes un simptomi, ieskaitot laktātdehidrogenāzes (LDH) līmeni asinīs. PNH pacientiem, kas saņem Soliris terapiju, intravaskulārā hemolīze ir jāuzrauga līdzīgi, mērot LDH līmeni. Var būt nepieciešama devas pielāgošana uzturošajā fāzē ieteicamās 14 ± 2 dienu devu shēmas ietvaros (līdz ievadīšanai ik pēc 12 dienām).

aHUS laboratoriska uzraudzība

aHUS pacientiem ir jāuzrauga trombotiskas mikroangiopātijas (TMA) pazīmes un simptomi, ieskaitot trombocītu līmeni asinīs, laktātdehidrogenāzes (LDH) un kreatinīna līmeni asinīs. Var būt nepieciešama devas pielāgošana uzturošajā fāzē ieteicamās 14 ± 2 dienu devu shēmas ietvaros (līdz ievadīšanai ik pēc 12 dienām).

Ārstēšanas pārtraukšana PNH gadījumā

Ja PNH pacienti pārtrauc lietot Soliris, viņiem ir rūpīgi jāuzrauga nopietnas intravaskulārās hemolīzes pazīmes un simptomi. Nopietnu hemolīzi identificē pēc seruma LDH līmeņa, kas ir augstāks par pirmsterapijas līmeni, vienlaikus ar jebkuru no šādām pazīmēm: par 25% lielāka absolūtā PNH klona izmēra samazināšanās (ja nav atšķaidījuma saistībā ar transfūziju) vienas nedēļas vai īsākā laikā; hemoglobīna līmenis <5 g/dl vai samazināšanās >4 g/dl vienā nedēļā vai īsākā laikā; stenokardija; garīgā stāvokļa izmaiņas; kreatinīna līmeņa samazināšanās serumā par 50%; tromboze. Visi pacienti, kas beidz lietot Soliris, jāuzrauga vismaz 8 nedēļas, lai noteiktu, vai nav radusies nopietna hemolīze vai citas reakcijas.

Ja pēc Soliris lietošanas pārtraukšanas novēro nopietnu hemolīzi, apsveriet šādas procedūras/ārstēšanu: asins (eritrocītu masas) pārliešanu vai apmaiņas transfūziju, ja PNH eritrocīti ir $>50\%$ no kopējiem eritrocītiem (ar plūsmas citometriju); antikoagulantu lietošanu; kortikosteroīdus vai Soliris lietošanas atjaunošanu. PNH klīniskajos pētījumos 16 pacientiem tika pārtraukta Soliris ārstēšanas shēma. Netika novērota nopietna hemolīze.

Ārstēšanas pārtraukšana aHUS gadījumā

Dažiem pacientiem trombotiskas mikroangiopātijas (TMA) komplikācijas tika novērotas jau pēc 4 nedēļām un līdz 127 nedēļām pēc ārstēšanas ar Soliris pārtraukšanas. Ārstēšanas pārtraukšana ir jāapsver tikai tad, ja tā ir medicīniski pamatota.

aHUS klīniskajos pētījumos 61 pacients (21 pediatrikais pacients) pārtrauca ārstēšanu ar Soliris ar novērošanas perioda mediānu 24 nedēļas. Pēc ārstēšanas pārtraukšanas 12 pacientiem tika novērotas piecpadsmit smagas trombotiskas mikroangiopātijas (TMA) komplikācijas un 2 smagas TMA komplikācijas bija vēl 2 pacientiem, kuri saņēma mazāku Soliris devu nekā apstiprināta (skatīt 4.2. apakšpunktu). Smagas TMA komplikācijas bija pacientiem neatkarīgi no tā vai viņiem bija identificēta ģenētiska mutācija, augsta riska polimorfisms vai auto-antivielas. Šiem pacientiem bija papildus nopietnas medicīniskās komplikācijas, ieskaitot smagas nieru funkcijas pasliktināšanās, hospitalizācija saistīta ar slimību un progresija līdz nieru slimības pēdējai stadijai, kad nepieciešama dialīze. Neskatoties uz Soliris ārstēšanas atsākšanu pēc pārtraukšanas, vienam pacientam bija progresija līdz nieru slimības pēdējai stadijai.

aHUS pacientiem, kurus beidz ārstēt ar Soliris, ir rūpīgi jāuzrauga nopietnu trombotiskas mikroangiopātijas komplikāciju pazīmes un simptomi. Uzraudzība var būt nepietiekama, lai prognozētu un novērstu smagas trombotiskas mikroangiopātijas komplikācijas pacientiem ar aHUS pēc Soliris ārstēšanas pārtraukšanas.

Nopietnas trombotiskas mikroangiopātijas komplikācijas pēc lietošanas pārtraukšanas var noteikt, (i) novērojot jebkurus divus no zemāk uzskaitītajiem vai atkārtoti veicot vienu no zemāk uzskaitītajiem mērījumiem: samazināts trombocītu skaits asinīs par 25% vai vairāk, salīdzinot vai nu ar pamata vai augstāko trombocītu koncentrāciju, kas novērota Soliris lietošanas laikā; palielināts kreatinīna līmenis asinīs par 25% vai vairāk, salīdzinot vai nu ar pamata, vai zemāko kreatinīna līmeni, kas novērots Soliris lietošanas laikā, vai palielināts LDH līmenis asinīs par 25% vai vairāk, salīdzinot vai nu ar pamata, vai zemāko LDH līmeni, kas novērots Soliris lietošanas laikā; vai (ii) pēc jebkuras no tālāk uzskaitītajām pazīmēm: garīgā stāvokļa izmaiņas vai krampji; stenokardija vai aizdusa, vai tromboze.

Ja pēc Soliris lietošanas pārtraukšanas novēro nopietnas trombotiskas mikroangiopātijas komplikācijas, jāapsver Soliris lietošanas atsākšana, uzturošā aprūpe ar PA/PI vai piemērota specifiska uzturošā terapija atkarībā no skartajiem orgāniem, ieskaitot nieru darbības uzturēšanu ar dialīzi, elpošanas uzturēšanu ar mehānisku ventilāciju vai antikoagulāciju.

Ārstēšanas pārtraukšana refraktāras gMG gadījumā

Soliris lietošana refraktāras gMG ārstēšanā ir pētīta tikai pastāvīgi lietojot.

Pacienti, kas pārtrauc Soliris terapiju, rūpīgi jāuzrauga, lai konstatētu slimības paasināšanās pazīmes un simptomus.

Ārstēšanas pārtraukšana NMOSD gadījumā

Soliris lietošana NMOSD ārstēšanā ir pētīta tikai pastāvīgas lietošanas gadījumā, un Soliris lietošanas pārtraukšanas ietekme nav aprakstīta. Pacienti, kas pārtrauc Soliris terapiju, rūpīgi jāuzrauga, lai konstatētu iespējama NMOSD recidīva pazīmes un simptomus.

Izglītojošie materiāli

Visiem ārstiem, kas plāno izrakstīt pacientam Soliris lietošanu, jābūt informētiem par zāļu izrakstīšanas norādījumiem ārstiem. Ārstam jāapspiež ar pacientu visi ar Soliris lietošanu saistītie ieguvumi un riski, un jānodrošina pacients ar Soliris pacienta brošūru un pacienta drošības karti. Pacients ir jāinformē, ja parādās drudzis, un vienlaicīgi ir galvassāpes un/vai stīvs kakls vai pastiprināta jutība pret gaismu, viņam ir nekavējoties jāvērsas pie medicīnas speciālistiem, jo šīs, iespējams, ir meningokoku infekcijas pazīmes.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Nātrijs

Pēc atšķaidīšanas ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām maksimālā šo zāļu deva 240 ml satur 0,88 g nātrija, kas ir līdzvērtīgi 44,0% no PVO ieteiktās maksimālās nātrija dienas devas 2 g pieaugušajiem.

Pēc atšķaidīšanas ar nātrija hlorīda 4,5 mg/ml (0,45%) šķīdumu injekcijām maksimālā šo zāļu deva 240 ml satur 0,67 g nātrija, kas ir līdzvērtīgi 33,5% no PVO ieteiktās maksimālās nātrija dienas devas 2 g pieaugušajiem.

Polisorbāts 80

Šīs zāles satur 6,6 mg polisorbāta 80 katrā flakonā (30 ml flakons), kas ir līdzvērtīgi 0,66 mg/kg vai mazāk, lietojot maksimālo devu pieaugušajiem un pediatriiskajiem pacientiem, kuru ķermeņa masa pārsniedz 10 kg, un līdzvērtīgi 1,32 mg/kg vai mazāk, lietojot maksimālo devu pediatriiskajiem pacientiem ar ķermeņa masu no 5 līdz <10 kg. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi nav veikti. Pamatojoties uz ekulizumaba iespējamo inhibējošo ietekmi uz rituksimaba no komplementa atkarīgo citotoksicitāti, ekulizumabs var mazināt rituksimaba paredzamo farmakodinamisko iedarbību.

Ir pierādīts, ka plazmas apmaiņa (PA), plazmaferēze (PF), svaigi sasaldētas plazmas ievadīšana (PI) un intravenoza imūnglobulīna ievadīšana (IVIg) samazina ekulizumaba līmeni serumā. Šo procedūru gadījumā ir nepieciešama papildu ekulizumaba deva. Norādījumus par zāļu lietošanu vienlaicīgi ar PA, PF, PI vai IVIg ievadīšanu skatīt 4.2. apakšpunktā.

Ekulizumaba vienlaicīga lietošana ar intravenozi ievadāmo imūnglobulīnu (IVIg) var samazināt ekulizumaba efektivitāti. Rūpīgi jāuzrauga, vai nesamazinās ekulizumaba efektivitāte.

Ekulizumaba lietošana vienlaicīgi ar neonatālā Fc receptora (FcRn) blokatoriem var samazināt ekulizumaba sistēmisko iedarbību un efektivitāti. Rūpīgi jāuzrauga, vai nesamazinās ekulizumaba efektivitāte.

Pastāvīga ārstēšana ar intravenozi ievadāmu cilvēka imūnglobulīnu (IVIg) var kavēt endosomālā neonatālā Fc receptora (FcRn) mediētu monoklonālo antivielu, piemēram, ekulizumaba, pārstrādes mehānismu, tādējādi samazinot ekulizumaba koncentrāciju serumā.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietēm reproduktīvā vecumā jāapsver piemērotas kontracepcijas metodes lietošana, lai nepieļautu grūtniecību, un tā jālieto vismaz 5 mēnešus pēc ekulizumaba pēdējās devas.

Grūtniecība

Labi kontrolēti pētījumi grūtniecēm, kas ārstētas ar ekulizumabu, nav veikti. Dati par ierobežotu skaitu grūtniecību, kad grūtnieces saņēmušas ekulizumabu, (mazāk par 300 grūtniecības iznākumu) neliecina par augļa malformācijas vai toksiskas ietekmes uz augli/jaundzimušo paaugstinātu risku. Tomēr saglabājas šaubas, jo nav veikti labi kontrolēti pētījumi. Tāpēc, pirms grūtniecēm sāk lietot ekulizumabu, kā arī ārstēšanas laikā ieteicama riska un ieguvuma analīze konkrētajai pacientei. Ja grūtniecības laikā šādu ārstēšanu uzskata par nepieciešamu, ieteicams saskaņā ar vietējām vadlīnijām rūpīgi uzraudzīt māti un augli.

Ar ekulizumabu nav veikti dzīvnieku reprodukcijas pētījumi (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Ir zināms, ka cilvēka IgG šķērso cilvēka placentāro barjeru, tādā ekulizumabs var potenciāli izraisīt terminālā komplementa inhibēšanu augļa asinsritē. Tāpēc Soliris vajadzētu lietot grūtniecības laikā tikai absolūtas nepieciešamības gadījumā.

Barošana ar krūti

Ietekme uz jaundzimušajiem/zīdaiņiem, kas baroti ar krūti, nav paredzama, jo ierobežoti pieejamie dati liecina, ka ekulizumabs neizdalās cilvēka krūts pienā. Taču, ņemot vērā ierobežotos pieejamos datus, jāizvērtē attīstības un veselības ieguvumi no barošanas ar krūti, kā arī klīniskā nepieciešamība pēc ekulizumaba mātei un jebkāda iespējamā nelabvēlīgā ietekme ar krūti barotajam bērnam, ko izraisa ekulizumabs vai mātes stāvoklis.

Fertilitāte

Īpaši pētījumi par ekulizumaba ietekmi uz fertilitāti nav veikti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Soliris neietekmē vai nenožīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

No 33 pabeigta klīniskā pētījuma ar 1555 pacientiem, kas saņēma ekulizumabu komplementa mediētu slimību grupās, ieskaitot PNH, aHUS, refraktāru gMG un NMOSD, tika iegūti atbalstoši dati par drošumu. Biežākā blakusparādība bija galvassāpes (novēroja galvenokārt devu lietošanas sākuma fāzē), un visnopietnākā blakusparādība bija meningokoku infekcija.

Blakusparādību apkopojums tabulas veidā

1. tabulā norādītas blakusparādības, kas novērotas spontānos ziņojumos un pabeigtajos klīniskajos pētījumos ar ekulizumabu, ieskaitot PNH, aHUS, refraktāras gMG un NMOSD pētījumus. Pa orgānu sistēmu klasēm, lietojot piemērotāko terminu, ir uzskaitītas ekulizumaba nevēlamās blakusparādības, kas bija sastopamas ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$) vai reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$). Nevēlamās blakusparādības katrā sastopamības biežuma grupā sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula. Nevēlamās blakusparādības, kas novērotas ekulizumaba klīniskajos pētījumos, ieskaitot pacientus ar PNH, aHUS, refraktāru gMG un NMOSD, kā arī pēcreģistrācijas periodā

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži ($\geq 1/10$)	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$)	Reti ($\geq 1/1\,0000$ līdz $< 1/1\,000$)
Infekcijas un infestācijas		Pneimoniya, augšējo elpošanas ceļu infekcija, bronhīts, nazofaringīts, urīnizvadceļu infekcija, orālā herpes infekcija	Meningokoku infekcija ^b , sepse, septisks šoks, peritonīts, apakšējo elpošanas ceļu infekcija, sēnīšu infekcija, vīrusu infekcija, abscess ^a , celulīts, gripa, kuņģa-zarnu trakta infekcijas, cistīts, infekcija, sinusīts, gingivīts	<i>Aspergillus</i> infekcija ^c , bakteriālais artrīts ^c , uroģenitālā trakta gonokoku infekcija, <i>Haemophilus</i> infekcija, impetigo
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)				Ļaundabīga melanoma, mielodisplastiskais sindroms
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		Leikopēnija, anēmija	Trombocitopēnija, limfopēnija	Hemolīze*, patoloģisks asins recēšanas faktors,

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži (≥1/10)	Bieži (≥1/100 līdz <1/10)	Retāk (≥1/1 000 līdz <1/100)	Reti (≥1/1 000 līdz <1/1 000)
				eritrocītuaglutinācija, koagulopātija
Imūnās sistēmas traucējumi			Anafilaktiska reakcija, hipersensitivitāte	
Endokrīnās sistēmas traucējumi				Greivsa slimība
Vielmaiņas un uztures traucējumi			Samazināta ēstgriba	
Psihiskie traucējumi		Bezmiēgs	Depresija, trauksme, garastāvokļa maiņas, miega traucējumi	Patoloģiski sapņi
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes	Reibonis	Parestēzija, trīce, disgeizija, sinkope	
Acu bojājumi			Neskaidra redze	Konjunktīvas kairinājums
Ausu un labirinta bojājumi			Troksnis ausīs, vertigo	
Sirds funkcijas traucējumi			Sirdsklauves	
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Hipertensija	Ļaundabīga hipertensija, hipotensija, karstuma lēkme, vēnu darbības traucējumi	Hematoma
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		Klepus, sāpes mutes dobumā un rīklē	Aizdusa, deguna asiņošana, rīkles kairinājums, aizlikts deguns, rinoreja	
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi		Caureja, vemšana, slikta dūša, vēdersāpes	Aizcietējums, dispepsija, vēdera uzpūšanās	Gastroezofageālā atvīļņa slimība, smaganu sāpes
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi				Dzelte
Ādas un zemādas audu bojājumi		Izsitumi, nieze, alopecija	Nātrene, eritēma, petehijas, hiperhidroze, sausa āda, dermatīts,	Ādas depigmentācija
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Locītavu sāpes, muskuļu sāpes, sāpes ekstremitātēs	Muskuļu krampji, kaulu sāpes, muguras sāpes, kakla sāpes	Trizms, locītavu pietūkums
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi			Nieru mazspēja, dizūrija, hematūrija	
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības			Spontāna erekcija	Menstruālā cikla traucējumi
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		Pireksija, nogurums, gripai līdzīga slimība	Tūska, diskomforts krūšu kurvī, astēnija, sāpes krūšu kurvī, sāpes infūzijas vietā, drebuļi	Ekstravazācija, parestēzija infūzijas vietā, karstuma sajūta
Izmeklējumi			Paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis, paaugstināts aspartātaminotransferāzes līmenis, paaugstināts gamma-glutamīltransferāzes līmenis, pazemināts hematokrīta līmenis,	Pozitīvs Kumsa tests ^c

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži (≥1/10)	Bieži (≥1/100 līdz <1/10)	Retāk (≥1/1 000 līdz <1/100)	Reti (≥1/1 000 līdz <1/1 000)
			pazemināts hemoglobīna līmenis	
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas		Ar infūziju saistīta reakcija		

Ietvertie pētījumi: astma (C07-002), aHUS (C08-002, C08-003, C10-003, C10-004), dermatomiozīts (C99-006), refraktāra gMG (C08-001, ECU-MG-301, ECU-MG-302, ECU-MG-303), optiskā neiromielīta spektra slimība (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), psoriāze (C99-007), RA (C01-004, C97-001, C99-001, E01-004, E99-001), STEC-HUS (C11-001), SLE (C97-002). MedDRA versija 26.1.

* Skatīt apakšpunktu "Atsevišķu novēroto blakusparādību apraksts".

^a Abscess ietver šādas ieteicamo terminu grupas: ekstremitātes abscess, resnās zarnas abscess, nieru abscess, zemādas abscess, zoba abscess, aknu abscess, perirektāls abscess, taisnās zarnas abscess.

^b Meningokoku infekcijas ietver šādas ieteicamo terminu grupas: meningokoku infekcija, meningokoku sepse, meningokoku meningīts.

^c Blakusparādības, kas novērotas pēcreģistrācijas periodā.

Atsevišķu novēroto blakusparādību apraksts

Visos klīniskajos pētījumos nopietnākā blakusparādība bija meningokoku sepse, kas pacientiem, kuri ārstēti ar Soliris, ir bieža meningokoku infekcijas izpausme (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ir ziņots par citiem *Neisseria species* gadījumiem, tostarp sepsi ar *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria sicca/subflava*, *neprecizētu Neisseria spp.*

Antivielas pret Soliris novēroja 2% PNH pacientu, nosakot ar ELISA testu, 3% aHUS pacientu un 2% NMOSD pacientu, nosakot ar EHL saistīšanas testu. Placebo kontrolētos refraktāras gMG pētījumos netika konstatētas antivielas pret zālēm. Tāpat kā ar visām olbaltumvielām pastāv imūngenitātes risks.

Ir saņemti ziņojumi no PNH klīniskajiem pētījumiem par hemolīzes gadījumiem, ja Soliris deva ir izlaista vai nav saņemta laikā (skatīt arī 4.4. apakšpunktu).

aHUS klīniskajos pētījumos tika novēroti trombotiskas mikroangiopātijas komplikāciju gadījumi, ja tika izlaista vai nokavēta Soliris deva (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

PNH pacientiem – bērniem un pusaudžiem (vecumā no 11 gadiem līdz jaunākiem par 18 gadiem) – pediātriskā PNH pētījumā M07-005 drošuma profils bija līdzīgs tam, kas tika novērots PNH pieaugušajiem pacientiem. Pediātriskajiem pacientiem visbiežāk novērotā blakusparādība bija galvassāpes.

Pediātriskajiem aHUS pacientiem (vecumā no 2 mēnešiem līdz jaunākiem par 18 gadiem) aHUS pētījumā C08-002, C08-003, C09-001r un C10-003 drošuma profils bija līdzīgs tam, kas tika novērots aHUS pieaugušajiem pacientiem. Drošuma profils dažāda vecuma pediātrisko pacientu apakšgrupās ir līdzīgs.

Pediātriskajiem pacientiem ar refraktāru gMG (vecumā no 12 līdz 18 gadiem) pētījumā ECU-MG-303 drošuma profils bija līdzīgs tam, kas tika novērots pieaugušajiem pacientiem ar refraktāru gMG.

Gados vecāki cilvēki

Nav ziņots par vispārējām atšķirībām drošuma ziņā gados vecākiem (≥ 65 gadi) un jaunākiem (< 65 gadi) refraktāras gMG pacientiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pacienti ar citām slimībām

Dati par drošumu no citiem klīniskajiem pētījumiem

Papildu dati par drošumu tika iegūti 12 pabeigtos klīniskajos pētījumos, kuros ar ekulizumabu bija ārstēti 934 pacienti no citām slimību grupām, izņemot pacientus ar PNH, aHUS, refraktāru gMG vai NMOSD. Viens nevakcinēts pacients ar idiopātiskās membranozās glomerulonefropātijas diagnozi saslima ar meningokoku meningītu. Novērotās blakusparādības pacientiem ar no PNH, aHUS, refraktāras gMG vai NMOSD atšķirīgām slimībām bija līdzīgas kā PVH, aHUS, refraktāras gMG vai NMOSD pacientiem (skatīt 1. tabulu iepriekš). Šajos klīniskajos pētījumos īpašas blakusparādības netika novērotas.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Nevienā klīniskajā pētījumā nav ziņots par pārdozēšanas gadījumiem.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: komplementa inhibitori, ATK kods: L04AJ01

Soliris ir rekombinanta humanizēta monoklonālā IgG_{2/4}κ anti viela, kas piesaistās cilvēka C5 komplementa olbaltumvielai un inhibē terminālā komplementa aktivēšanu. Soliris anti viela satur nemainīgus cilvēka izcelsmes segmentus un komplementaritāti determinējošos peļu izcelsmes segmentus, kas ievadīti cilvēka izcelsmes struktūras mainīgajos vieglās un smagās ķēdes segmentos. Soliris sastāv no divām 448 aminoskābju smagajām ķēdēm un divām 214 aminoskābju vieglajām ķēdēm, ar molekulas masu aptuveni 148 kDa.

Soliris iegūst peļu mielomas (NS0 šūnu līnijas) ekspresijas sistēmā un attīra ar afinitātes un jonapmaiņas hromatogrāfiju. Aktīvās vielas ražošanas process ietver arī specifiskus vīrusa inaktivācijas un izvadīšanas posmus.

Darbības mehānisms

Ekulizumabs, Soliris aktīvā sastāvdaļa, ir terminālā komplementa inhibitors, kas ar augstu afinitāti specifiski piesaistās komplementa olbaltumvielai C5, tā inhibējot tās sašķelšanos par C5a un C5b un novēršot terminālā komplementa kompleksa C5b-9 ģenerēšanu. Ekulizumabs saglabā komplementa aktivācijas agrīnos komponentus, kas ir būtiski mikroorganismu opsonizācijai un imūnkompleksu izvadīšanai.

PNH pacientiem nekontrolēta terminālā komplementa aktivācija un no tās izrietošā komplementa mediētā intravaskulārā hemolīze ar Soliris terapiju tiek bloķēta.

Vairumam PNH pacientu apmēram 35 mikrogramu/ml liela ekulizumaba koncentrācija serumā ir pietiekama, lai pēc būtības pilnībā inhibētu terminālā komplementa iedarbībā PNH pacientos notiekošo intravaskulāro hemolīzi.

PNH pacientiem hroniska Soliris ievadīšana izraisīja ātru un ilgstošu komplementa mediētās hemolītiskās aktivitātes samazināšanos.

aHUS pacientiem nekontrolēta terminālā komplementa aktivācija un no tās izrietošā komplementa mediētā trombotiskā mikroangiopātija ar Soliris terapiju tiek bloķēta.

Visiem pacientiem, kas ārstēti ar Soliris, ja tas lietots kā ieteikts, tika novērota strauja un ilgstoša terminālā komplementa aktivitātes samazināšanās. Visiem aHUS pacientiem apmēram 50–100 mikrogramu/ml liela ekulizumaba koncentrācija serumā ir pietiekama, lai pēc būtības pilnībā inhibētu terminālā komplementa iedarbību.

aHUS pacientiem hroniska Soliris ievadīšana izraisīja ātru un ilgstošu komplementa mediētās TMA samazināšanos.

Nekontrolēta terminālā komplementa aktivācija refraktāras gMG pacientiem izraisa no membrānas uzbrukuma kompleksa (*membrane attack complex* – MAC) atkarīgu sabrukšanu un no C5a atkarīgu iekaisumu neiromuskulārajā savienojumā (*Neuromuscular Junction* – NMJ), kas rada neiromuskulārās pārvades traucējumus. Ja Soliris ievada pastāvīgi, tad veidojas tūlītēja, pilnīga un uzturēta terminālā komplementa aktivitātes inhibīcija (ekulizumaba koncentrācija serumā ≥ 116 mikrogrami/ml).

NMOSD pacientiem autoantivielu pret AQP4 izraisīta nekontrolēta terminālā komplementa aktivācija izraisa no MAC un C5a atkarīga iekaisuma veidošanos, kas izraisa astrocītu nekrozi un palielinātu hematoencefālās barjeras caurlaidību, kā arī apkārtējo oligodendrocītu un neironu nāvi. Ja Soliris ievada pastāvīgi, tad veidojas tūlītēja, pilnīga un uzturēta terminālā komplementa aktivitātes inhibīcija (ekulizumaba koncentrācija serumā ≥ 116 mikrogrami/ml).

Klīniskā efektivitāte un drošums

Paroksismāla nakts hemoglobīnūrija

Soliris drošumu un efektivitāti PNH pacientu ar hemolīzi ārstēšanā novērtēja 26 nedēļas ilgā nejaušinātā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā (C04-001). PNH pacientus ārstēja ar Soliris arī 52 nedēļas ilgā vienas grupas pētījumā (C04-002) un ilgtermiņa pagarinājumā (E05-001). Pirms ārstēšanas ar Soliris visi pacienti saņēma vakcīnu pret meningokokiem. Visos pētījumos pacientiem ekulizumabs tika ievadīts 600 mg devā ik pēc 7 ± 2 dienām 4 nedēļas ilgi, pēc tam devā 900 mg ik pēc 7 ± 2 dienām, un tad devā 900 mg ik pēc 14 ± 2 dienām visā pētījuma garumā. Soliris ievadīja intravenozas infūzijas veidā 25–45 minūšu laikā (35 minūtes $\pm$ 10 minūtes). Tika uzsākts arī Novērojumu neintervences reģistrs PNH pacientiem (M07-001), lai raksturotu dabisko PNH vēsturi neārstētiem pacientiem un klīniskus iznākumus Soliris terapijas laikā.

Pētījumā C04-001 (TRIUMPH) bija iesaistīti PNH pacienti, kam iepriekšējos 12 mēnešos bija izdarītas vismaz 4 asins pārliešanas, plūsmas citometrija apstiprināja vismaz 10% PNH šūnu, un trombocītu skaits bija vismaz 100 000/mikrolitrā. Pacientus randomizēja Soliris (n=43) vai placebo (n=44) grupā. Pirms randomizācijas visiem pacientiem veica sākotnējo apsekošanu, lai apstiprinātu nepieciešamību veikt eritrocītu pārliešanu un noteiktu hemoglobīna koncentrāciju (sākumpunktu), kas definētu katra pacienta hemoglobīna stabilizēšanas un pārliešanas rezultātu. Hemoglobīna sākumpunkts bija mazāks vai vienāds ar 9 g/dl pacientiem ar simptomiem, un mazāks vai vienāds ar 7 g/dl pacientiem bez simptomiem. Primārie efektivitāti apstiprinošie mērķa kritēriji bija hemoglobīna stabilizācija (pacienti, kam saglabājās hemoglobīna koncentrācija virs hemoglobīna robežpunkta un kam neizdarīja nevienu eritrocītu pārliešanu visā 26 nedēļu periodā) un nepieciešamība pēc asinspārliešanas. Būtiski sekundārie mērķa kritēriji bija nogurums un ar veselības stāvokli saistīta dzīves kvalitāte. Hemolīzi uzraudzīja galvenokārt, nosakot LDH līmeni serumā, PNH eritrocītu proporciju uzraudzīja, veicot plūsmas citometriju. Pacienti, kas sākumstāvoklī saņēma antikoagulantus un sistēmiski lietojamus kortikosteroīdus, turpināja saņemt šīs zāles. Galvenie sākumstāvokļa raksturlielumi bija līdzsvaroti (skatīt 2. tabulu).

Pētījumā bez kontroles grupas C04-002 (SHEPHERD) PNH pacienti, kam iepriekšējos 24 mēnešos bija veikta vismaz viena asins pārliešana un trombocītu skaits bija vismaz 30 000/ μ l, saņēma Soliris 52 nedēļas. Vienlaikus lietojamās zāles ietvēra antitrombotiskos līdzekļus 63% pacientu un sistēmiski lietojamus kortikosteroīdus 40% pacientu. Pamatstāvokļa raksturojums ir dots 2. tabulā.

2. tabula. Pētījumu C04-001 un C04-002 pacientu demogrāfija un raksturojums

Parametrs	C04-001		C04-002
	Placebo N=44	Soliris N=43	Soliris N=97
Vidējais vecums (SN)	38,4 (13,4)	42,1 (15,5)	41,1 (14,4)
Dzimums – sieviešu (%)	29 (65,9)	23 (53,5)	49 (50,5)
Aplastiskā anēmija vai mielodisplastiskais sindroms (%)	12 (27,3)	8 (18,7)	29 (29,9)
Vienlaicīga antikoagulantu lietošana (%)	20 (45,5)	24 (55,8)	59 (61)
Vienlaicīga steroīdu/īmūnsupresantu lietošana (%)	16 (36,4)	14 (32,6)	46 (47,4)
Pārtraukta ārstēšana	10	2	1
Eritrocītu masas pārliešana iepriekšējos 12 mēnešos (mediāna (Q1,Q3))	17,0 (13,5, 25,0)	18,0 (12,0, 24,0)	8,0 (4,0, 24,0)
Vidējais Hgb līmenis (g/dl) sākumpunktā (SN)	7,7 (0,75)	7,8 (0,79)	N/P
LDH līmenis pirms ārstēšanas (mediāna, vienības/l)	2234,5	2032,0	2051,0
Brīvais hemoglobīns sākumstāvoklī (mediāna, mg/dl)	46,2	40,5	34,9

Pētījumā *TRIUMPH* ārstēšana ar Soliris nozīmīgi samazināja hemolīzi ($p<0,001$), par ko liecina anēmijas mazināšanās, uz ko norāda lielāka hemoglobīna stabilizācija un mazāka vajadzība veikt eritrocītu pārliešanu, salīdzinot ar placebo grupas pacientiem (skatīt 3. tabulu). Šādu iedarbību novēroja pacientiem visās trijās grupās ar eritrocītu pārliešanu pirms pētījuma (4–14 vienības; 15–25 vienības; > 25 vienības). Pēc 3 nedēļu ilgas ārstēšanas ar Soliris, pacienti ziņoja par mazāku nogurumu un ar veselības stāvokli saistītas dzīves kvalitātes uzlabošanos. Pētījumu grupu lieluma un pētījuma ilguma dēļ Soliris ietekme uz trombotiskiem notikumiem nav nosakāma. Pētījumā *SHEPHERD 96* no 97 iesaistītajiem pacientiem pabeidza pētījumu (viens pacients nomira pēc trombotiska gadījuma). Visā pētījuma periodā saglabājās samazināta intravaskulāra hemolīze, par ko liecināja seruma LDH līmeņa mērījumi, kas samazināja nepieciešamību pēc asins pārliešanas, eritrocītu pārliešanas, kā arī mazāks nogurums. Skatīt 3. tabulu.

3. tabula. Pētījumu C04-001 un C04-002 efektivitātes rezultāti

	C04-001			C04-002*	
	Placebo N=44	Soliris N=43	P vērtība	Soliris N=97	P vērtība
Pacientu % ar stabilizētu hemoglobīnu pētījuma beigās	0	49	<0,001	N/P	
Eritrocītu masa, kas pārlieta ārstēšanas laikā (mediānā)	10	0	<0,001	0	<0,001
Nevajadzība pārliet asinis ārstēšanas laikā (%)	0	51	<0,001	51	<0,001
LDH līmenis pētījuma beigās (mediāna, vienības/l)	2167	239	<0,001	269	<0,001
LDH daudzums zem līknes pētījuma beigās (mediāna, vienības/l x dienu skaits)	411822	58587	<0,001	-632264	<0,001
Brīvais hemoglobīns pētījuma beigās (mediāna, mg/dl)	62	5	<0,001	5	<0,001
FACIT noguruma skala (efekta lielums)		1,12	<0,001	1,14	<0,001

* C04-002 pētījuma rezultāti attiecas uz pirms ārstēšanas un pēc ārstēšanas stāvokļa salīdzināšanu.

No 195 pacientiem, kas bija iesaistīti C04-001, C04-002 un citos sākuma pētījumos, ilgtermiņa turpinājuma pētījumā (E05-001) tika iesaistīti ar Soliris ārstētie PNH pacienti. Visā ārstēšanas laikā ar Soliris 10–54 mēnešu garumā visiem pacientiem bija ilgstoša intravaskulārās hemolīzes samazināšanās. Ārstēšanas laikā ar Soliris novēroja mazāku trombotisko notikumu skaitu, nekā tikpat ilgā laikā pirms ārstēšanas. Tomēr šie dati tika iegūti nekontrolēto klīnisko pētījumu gaitā.

PNH reģistrs (M07-001) tika izmantots, lai novērtētu Soliris efektivitāti PNH pacientiem bez eritrocītu masas pārļiešanas vēsturē. Šiem pacientiem bija augsta slimības aktivitāte, kas noteikta, ņemot vērā paaugstinātu hemolīzi ($LDH \geq 1,5 \times$ augšējās robežas normas) un šādu/šādus saistītus klīniskos simptomus: nogurums, hemoglobīnūrija, sāpes vēderā, elpas trūkums (aizdusa), anēmija (hemoglobīns < 100 g/l), būtisks nevēlams asinsvadu notikums (ieskaitot trombozi), disfāģija, vai erektilā disfunkcija.

PNH reģistrā, pacientiem, kas ārstēti ar Soliris, tika novērots hemolīzes un saistīto simptomu samazinājums. Pēc 6 mēnešiem ar Soliris ārstētiem pacientiem bez eritrocītu masas pārļiešanas vēsturē bija būtiski ($p < 0,001$) samazināti LDH līmeņi (LDH mediāna 305 vienības/l; 4. tabula). Turklāt 74% pacientu, kam nav bijusi transfūzija un kuri tika ārstēti ar Soliris, bija klīniski nozīmīgi uzlabojumi FACIT noguruma rezultātos (t. i., pieaugums par 4 punktiem vai vairāk), un 84% EORTC noguruma rezultātos (t. i., samazinājums par 10 punktiem vai vairāk).

4. tabula. Efektivitātes rādītāji (LDH līmenis un FACIT nogurums) pacientiem ar PNH bez pārliešanas vēstures M07-001 reģistrā

M07-001	
Raksturlielumi	Soliris Bez pārliešanas
Sākuma LDH līmenis (mediāna, vienības/l)	N=43 1447
LDH līmenis pēc 6 mēnešiem (mediāna, vienības/l)	N=36 305
Sākuma FACIT noguruma rezultāts (mediāna)	N=25 32
Pēdējā pieejama novērtējumā FACIT noguruma rezultāts (mediāna)	N=31 44

FACIT nogurums ir mērīts ar skalu no 0-52, ar augstākām vērtībām, norādot mazāku nogurumu

Atipisks hemolītiski urēmiskais sindroms

Rezultāti iegūti no 100 pacientiem, kas bija iesaistīti četros prospektīvos, kontrolētos pētījumos – trīs pieaugušo un pusaudža vecuma pacientu (C08-002A/B, C08-003A/B, C10-004) un vienā pediatriko un pusaudža vecuma pacientu (C10-003), un no 30 pacientiem, kas bija iesaistīti vienā retrospektīvā pētījumā (C09-001r), tie tika izmantoti, lai novērtētu Soliris efektivitāti aHUS ārstēšanā.

Pētījums C08-002A/B bija prospektīvs, kontrolēts, atklāts pētījums, kurā tika iesaistīti pacienti ar agrīnu aHUS ar redzamām klīniskām TMA izpausmēm – trombocītu skaits $\leq 150 \times 10^9/l$ neskatoties uz PA/PI un LDH un kreatinīna līmenis asinīs augstāks par augšējo normas robežu.

Pētījums C08-003A/B bija prospektīvs, kontrolēts, atklāts pētījums, kurā tika iesaistīti pacienti ar ilgstošu aHUS bez redzamām klīniskām TMA izpausmēm un saņēma pastāvīgu plazmas terapiju (≥ 1 PA/PI ārstēšana katru otro nedēļu un ne vairāk kā 3 PA/PI ārstēšanas nedēļā vismaz 8 nedēļas pirms pirmās devas). Pacienti abos prospektīvajos pētījumos lietoja Soliris 26 nedēļas un lielākais vairums pacientu tika iekļauti ilgtermiņa, atklātajā pagarinājuma pētījumā. Visiem pacientiem, kas bija iesaistīti abos prospektīvajos pētījumos, ADAMTS-13 gēna līmenis bija virs 5%.

Pirms Soliris lietošanas pacienti saņēma meningokoku vakcīnu vai saņēma profilaktisku ārstēšanu ar piemērotām antibiotikām līdz 2 nedēļām pēc vakcinācijas. Visos pētījumos Soliris deva pieaugušajiem un pusaudžiem aHUS pacientiem bija 900 mg ik pēc 7 ± 2 dienām 4 nedēļas, kam sekoja 1200 mg deva pēc 7 ± 2 dienām, un tad 1200 mg ik pēc 14 ± 2 dienām visu turpmāko pētījuma laiku. Soliris tika ievadīts ilgākas par 35 min. intravenozas infūzijas veidā. Devas pediatrikajiem pacientiem un pusaudžiem, kas vieglāki par 40 kg, tika noteiktas, pamatojoties uz farmakokinētisko (FK) simulāciju, kas nosaka ieteicamo devu un lietošanas biežumu, ņemot vērā pacienta svaru (skatīt 4.2. apakšpunktu).

C08-002A/B pētījuma primārais mērķa kritērijs bija trombocītu skaita izmaiņas salīdzinot ar sākotnējo, bet C08-003A/B pētījumā – stāvoklis bez trombotiskas mikroangiopātijas (TMA). Papildu mērķa kritēriji bija TMA intervences līmenis, hematoloģiska normalizēšanās, pilnīga TMA atbildes reakcija, izmaiņas LDH, nieru darbībā un dzīves kvalitātē. Tika uzskatīts, ka stāvoklis bez TMA ir stāvoklis, kad vismaz 12 nedēļas netika novērota trombocītu skaita samazināšanās par $> 25\%$ no pamata skaita, netika veikta PA/PI un jauna dialīze. Par TMA intervenci tika uzskatīta PA/PI vai jauna dialīze. Par hematoloģisku normalizēšanos tika uzskatīta trombocītu skaita normalizēšanās un LDH līmeņa stabilitāte ≥ 2 sekojošās pārbaudēs ≥ 4 nedēļas. Par pilnīgu TMA atbildes reakciju tika uzskatīta hematoloģiska normalizēšanās un kreatinīna līmeņa asinīs stabila samazināšanās par $\geq 25\%$ ≥ 2 sekojošās pārbaudēs ≥ 4 nedēļas.

Pamata raksturlielumi ir parādīti 5. tabulā.

5. tabula. Pacientu demogrāfiskie rādītāji un raksturlielumi C08-002A/B un C08-003A/B pētījumos

Raksturlielumi	C08-002A/B	C08-003A/B
	Soliris N=17	Soliris N=20
Laiks kopš pirmās diagnosticēšanas līdz skrīningam mēnešos, mediāna (minimālais, maksimālais)	10 (0,26, 236)	48 (0,66, 286)
Laiks kopš esošām klīniskām TMA izpausmēm līdz skrīningam mēnešos, mediāna (minimālais, maksimālais)	< 1 (<1, 4)	9 (1, 45)
PA/PI sesiju skaits esošajām klīniskajām TMA izpausmēm, mediāna (minimālais, maksimālais)	17 (2, 37)	62 (20, 230)
PA/PI sesiju skaits 7 dienu laikā pirms pirmās ekulizumaba devas, mediāna (minimālais, maksimālais)	6 (0, 7)	2 (1, 3)
Pamata trombocītu skaits ($\times 10^9/l$), vidējais (SN)	109 (32)	228 (78)
Pamata LDH (vienības/l), vidējais (SN)	323 (138)	223 (70)
Pacienti bez identificētām mutācijām, n (%)	4 (24)	6 (30)

Pacienti aHUS pētījumā C08-002A/B saņēma Soliris vismaz 26 nedēļas. Pēc sākotnējā 26 nedēļu ilgā ārstēšanas perioda, vairums pacientu turpināja saņemt Soliris, un tika iesaistīti pētījuma pagarinājumā. aHUS pētījumā C08-002A/B Soliris terapijas ilguma mediāna bija apmēram 100 nedēļu (no 2 nedēļām līdz 145 nedēļām).

Terminālās komplementās aktivitātes samazinājums un trombocītu skaita pieaugums, salīdzinot ar pamata, novērots pēc Soliris lietošanas uzsākšanas. Terminālās komplementās aktivitātes samazinājums novērots visiem pacientiem pēc Soliris lietošanas uzsākšanas. 6. tabulā parādīts kopsavilkums par aHUS pētījuma C08-002A/B efektivitātes rezultātiem. Visi efektivitāti apstiprinošo mērķa kritēriju rādītāji uzlabojās vai saglabājās nemainīgi 2 ārstēšanas gadu garumā. Pilnīga TMA atbildes reakcija saglabājās visiem respondentiem. Ja ārstēšana turpinājās ilgāk par 26 nedēļām, vēl diviem pacientiem tika panākta un saglabājās pilnīga TMA atbildes reakcija, jo normalizējās LDH (1 pacientam) un samazinājās kreatinīna līmenis serumā (2 pacientiem). Soliris terapijas laikā uzlabojās un saglabājās nieru funkcija, mērot pēc eGFĀ. 4 no 5 pacientiem, kam, pētījumu uzsākot, bija nepieciešama dialīze, Soliris terapijas laikā tā nebija vajadzīga un vienam pacientam radās nepieciešamība veikt dialīzi no jauna. Pacienti ziņoja par dzīves kvalitātes uzlabošanas saistībā ar veselību.

aHUS pētījumā C08-002A/B atbildes reakcija uz Soliris bija līdzīga pacientiem gan ar, gan bez noteiktām gēnu mutācijām, kas nosaka komplemento regulatoro faktoru proteīnus.

aHUS pētījumā C08-003A/B 80% pacienti tika ārstēti ar Soliris vismaz 26 nedēļas. Pēc sākotnējā 26 nedēļu ilgā ārstēšanas perioda, vairums pacientu turpināja saņemt Soliris, un tika iesaistīti pētījuma pagarinājumā. aHUS pētījumā C08-003A/B Soliris lietošanas ilguma mediāna bija apmēram 114 nedēļas (no 26 līdz 129 nedēļām). 6. tabulā parādīts kopsavilkums par aHUS pētījuma C08-003A/B efektivitātes rezultātiem.

aHUS pētījumā C08-003A/B atbildes reakcija uz Soliris bija līdzīga pacientiem gan ar, gan bez noteiktām gēnu mutācijām, kas nosaka komplemento regulatoro faktoru proteīnus. Terminālās komplementās aktivitātes samazinājums novērots visiem pacientiem pēc Soliris lietošanas uzsākšanas. Visi efektivitāti apstiprinošo mērķa kritēriju rādītāji uzlabojās vai saglabājās nemainīgi 2 ārstēšanas gadu garumā. Pilnīga TMA atbildes reakcija saglabājās visiem respondentiem. Ja ārstēšana turpinājās ilgāk par 26 nedēļām, vēl sešiem pacientiem tika panākta un saglabājās pilnīga TMA atbildes reakcija, jo samazinājās kreatinīna līmenis serumā. Nevienam pacientam nebija nepieciešama jauna dialīze. Soliris terapijas laikā uzlabojās nieru funkcija, mērot pēc eGFĀ.

6. tabula. aHUS pētījumos C08-002A/B un C08-003A/B iegūtie efektivitātes rādītāji

	C08-002A/B N=17		C08-003A/B N=20	
	Pēc 26 nedēļām	Pēc 2 gadiem ¹	Pēc 26 nedēļām	Pēc 2 gadiem ¹
Trombocītu skaita normalizēšanās Visi pacienti, n (%) (95% CI)	14 (82) (57–96)	15 (88) (64–99)	18 (90) (68–99)	18 (90) (68–99)
Pacienti ar patoloģisku sākotnējo skaitu, n/n (%)	13/15 (87)	13/15 (87)	1/3 (33)	1/3 (33)
Stāvoklis bez TMA, n (%) (95% CI)	15 (88) (64–99)	15 (88) (64–99)	16 (80) (56–94)	19 (95) (75–99)
TMA intervences līmenis Ikdienas līmenis pirms ekulizumaba, mediāna (minimālais, maksimālais) Ikdienas līmenis ekulizumaba lietošanas laikā, mediāna (minimālais, maksimālais) <i>P</i> vērtība	0,88 (0,04, 1,59) 0 (0, 0,31) <i>P</i> <0,0001	0,88 (0,04, 1,59) 0 (0, 0,31) <i>P</i> <0,0001	0,23 (0,05, 1,09) 0 <i>P</i> <0,0001	0,23 (0,05, 1,09) 0 <i>P</i> <0,0001
Hroniskas nieru slimības uzlabojums pa ≥1 stadiju, n (%) (95% CI)	10 (59) (33–82)	12 (71) (44–90)	7 (35) (15–59)	12 (60) (36–81)
eGFā izmaiņa ml/min./1,73 m ² : mediāna	20 (-1, 98)	28 (3, 82)	5 (-1, 20)	11 (-42, 30)
eGFā uzlabojums ≥15 ml/min./1,73 m ² , n (%) (95% CI)	8 (47) (23–72)	10 (59) (33–82)	1 (5) (0–25)	8 (40) (19–64)
Hgb izmaiņas >20 g/l, n (%) (95% CI)	11 (65) (38–86) ²	13 (76) (50–93)	9 (45) (23–68) ³	13 (65) (41–85)
Hematoloģiskā normalizēšanās, n (%) (95% CI)	13 (76) (50–93)	15 (88) (64–99)	18 (90) (68–99)	18 (90) (68–99)
Pilnīga TMA atbildes reakcija, n (%) (95% CI)	11 (65) (38–86)	13 (76) (50–93)	5 (25) (9–49)	11 (55) (32–77)

¹ Datu pēdējā uzskaitē (2012. gada 20. aprīlis).

² Pētījums C08-002: 3 pacienti saņēma eritropoēzi stimulējošu līdzekli (ESL), kā lietošana tika pārtraukta pēc ekulizumaba lietošanas uzsākšanas.

³ Pētījums C08-003: 8 pacienti saņēma ESA, kā lietošana 3 pacientiem tika pārtraukta pēc ekulizumaba lietošanas uzsākšanas.

aHUS pētījumā C10-004 bija iesaistīts 41 pacients, kam bija trombotiskas mikroangiopātijas (TMA) pazīmes. Lai pacienti būtu piemēroti iesaistīšanai pētījumā, viņiem bija jāatbilst šādiem rādītājiem: trombocītu skaits < normas apakšējo robežvērtību (NAPR), hemolīzes pazīmes, piemēram, paaugstināts LDH līmenis serumā, un kreatinīna līmenis serumā pārsniedz normas augšējo robežvērtību, bet hroniska dialīze nav nepieciešama. Pacientu vecuma mediāna bija 35 gadi (no 18 līdz 80 gadiem). Visiem pacientiem, kas bija iesaistīti aHUS pētījumā C10-004, ADAMTS-13 gēna līmenis bija virs 5%. Piecdesmit vienam procentam pacientu bija komplementa regulatoro faktoru mutācijas vai auto-antiviēlas. Pavisam 35 pacienti pirms ekulizumaba saņēma PA/PI. 7. tabulā apkopots aHUS pētījumā C10-004 iesaistīto pacientu galvenais sākotnējais klīniskais un ar slimību saistītais raksturojums.

7. tabula. aHUS pētījumā C10-004 iesaistīto pacientu sākotnējais raksturojums

Parametrs	aHUS pētījums C10-004 N=41
Laiks kopš aHUS diagnosticēšanas līdz pirmajai pētījuma devai (mēneši), mediāna (minimālais, maksimālais)	0,79 (0,03, 311)
Laiks kopš esošām klīniskām TMA izpausmēm līdz pirmajai pētījuma zāļu devai (mēneši), mediāna (minimālais, maksimālais)	0,52 (0,03, 19)
Pamata trombocītu skaits ($\times 10^9/l$), mediāna (minimālais, maksimālais)	125 (16, 332)
Pamata LDH (vienības/l), mediāna (minimālais, maksimālais)	375 (131, 3318)
Pamata eGFĀ (ml/min/1,73 m ²), mediāna (minimālais, maksimālais)	10 (6, 53)

Pacienti aHUS pētījumā C10-004 saņēma Soliris vismaz 26 nedēļas. Pēc sākotnējā 26 nedēļu ilgā ārstēšanas perioda vairākums pacientu izvēlējās turpināt pastāvīgi saņemt devas. Terminālās komplementās aktivitātes samazinājums un trombocītu skaita pieaugums, salīdzinot ar pamata, novērots pēc Soliris lietošanas sākuma. Soliris samazināja komplementa mediētās TMA aktivitātes pazīmes, ko pierāda vidējā trombocītu skaita pieaugums no sākuma līdz 26. nedēļai. aHUS pētījumā C10-004 vidējais ($\pm$ SN) trombocītu skaits pieauga no $119 \pm 66 \times 10^9/l$ sākumā līdz $200 \pm 84 \times 10^9/l$ pēc vienas nedēļas; šī iedarbība saglabājās visas 26 nedēļas (vidējais trombocītu skaits ($\pm$ SN) 26. nedēļā: $252 \pm 70 \times 10^9/l$). Soliris terapijas laikā uzlabojās nieru funkcija, nosakot pēc eGFĀ. Divdesmit no 24 pacientiem, kuriem, pētījuma sākumā bija nepieciešama dialīze, Soliris terapijas laikā varēja dialīzi pārtraukt. 8. tabulā apkopoti aHUS pētījuma C10-004 efektivitātes rezultāti.

8. tabula. Prospektīvā aHUS pētījumā C10-004 iegūtie efektivitātes rezultāti

Efektivitātes raksturlielumi	aHUS pētījums C10-004 (N=41) 26. nedēļā
Trombocītu skaita izmaiņas līdz 26. nedēļai ($10^9/l$)	111 (-122, 362)
Hematoloģisko rādītāju normalizēšanās, n (%)	36 (88)
Hematoloģisko rādītāju normalizēšanās ilguma mediāna, nedēļas (diapazons) ¹	46 (10, 74)
Pilnīga TMA atbildes reakcija, n (%)	23 (56)
Pilnīgas TMA atbildes reakcijas ilguma mediāna, nedēļas (diapazons) ¹	42 (6, 74)
Stāvoklis bez TMA, n (%)	37 (90)
95% CI	77; 97
Ikdienas TMA intervences līmenis, mediāna (diapazons)	
Pirms ekulizumaba	0,63 (0, 1,38)
Pēc ekulizumaba	0 (0, 0,58)

¹ Atbilstīgi visām datu robežvērtībām (2012. gada 4. septembris), ar ārstēšanas ar Soliris ilguma mediānu 50 nedēļas (diapazons: 13 nedēļas līdz 86 nedēļām).

Ilgtermiņa ārstēšana ar Soliris (mediāna 52 nedēļas, sākot no 15 līdz 126 nedēļām) bija saistīta ar paaugstinātu klīniski nozīmīgu uzlabojumu skaitu pieaugušajiem pacientiem ar aHUS. Kad Soliris ārstēšana tika turpināta ilgāk par 26 nedēļām, trīs papildus pacienti (63% no visiem pacientiem) sasniedza pilnīgo TMA atbildes reakciju un četri papildus pacienti (98% no visiem pacientiem)

sasniedza hematoloģisko normalizāciju. Pēdējā novērtējumā 25 no 41 pacientiem (61%) sasniedza eGFĀ uzlabojumu, kas bija ≥ 15 ml/min/1,73 m² salīdzinot ar sākotnējo.

Refraktāra generalizēta myasthenia gravis

Lai novērtētu Soliris efektivitāti, ārstējot pacientus ar refraktāru gMG, izmantoja datus par 139 pacientiem divos prospektīvos kontrolētos pētījumos (pētījumi C08-001 un ECU-MG-301) un vienā atklātā pagarinājuma izpētē (pētījums ECU-MG-302).

Pētījums ECU-MG-301 (REGAIN) ilga 26 nedēļas un bija dubultmaskēts, nejaušināts, placebo kontrolēts daudzcentru 3. fāzes pētījums par Soliris lietošanu pacientiem, kam iepriekšēja ārstēšana izrādījusies neveiksmīga un kam aizvien ir simptomi. Simt astoņpadsmit (118) pacienti no 125 (94%) pabeidza ārstēšanas periodu 26 nedēļu garumā un pēc tam 117 (94%) pacientus iekļāva pētījumā ECU-MG-302, atklātā, daudzcentru, ilgtermiņa drošuma un efektivitātes pagarinājuma pētījumā, kur visiem pacientiem ievadīja Soliris.

Pētījumā ECU-MG-301 gMG pacientus, kam bija pozitīvs seroloģiskā izmeklējuma antivielu pret AChR noteikšanai rezultāts, II–IV kategorija pēc MG Amerikas fonda (*Myasthenia Gravis Foundation of America* – MGFA) klīniskās klasifikācijas un kopējais MG-ADL punktu skaits ≥ 6 , nejaušināti iedalīja Soliris grupā (n=62) vai placebo grupā (n=63). Visi izpētē iekļautie pacienti bija ar refraktāru gMG un atbilda šiem iepriekš noteiktajiem kritērijiem:

1) neveiksmīga ārstēšana ar 2 vai vairākiem imūnsupresantiem (vai nu kombinācijā, vai monoterapijā) vismaz vienu gadu, t. i., pacientu stāvoklis ikdienas dzīves aktivitāšu ziņā turpināja pasliktināties, lai gan viņi lietoja imūnsupresantus,

VAI

2) neveiksmīga terapija ar vismaz vienu imūnsupresantu un, lai pārvaldītu simptomus, pastāvīgi jāpārlej plazma vai intravenozi jāievada imūnglobulīni (IVIg), t. i., iepriekšējos 12 mēnešos vismaz ik pēc 3 mēnešiem muskuļu vājuma pārvaldības ietvaros pacientiem regulāri bijusi vajadzīga PA vai IVIg.

Pirms Soliris kursa sākšanas pacientus vakcinēja pret meningokoku infekciju vai profilaktiski ārstēja ar piemērotām antibiotikām ne ilgāk kā 2 nedēļas pēc vakcinācijas. Pētījumos ECU-MG-301 un ECU-MG-302 Soliris deva pieaugušiem refraktāras gMG pacientiem 4 nedēļas bija 900 mg ik pēc 7 ± 2 dienām, pēc tam 1200 mg 5. nedēļā ± 2 dienas, tad tālākajā pētījuma periodā 1200 mg ik pēc 14 ± 2 dienām. Soliris viņiem ievadīja intravenozā 35 minūtes ilgā infūzijā.

9. tabulā apkopots pētījumā ECU-MG-301 iekļauto refraktāras gMG pacientu sākumstāvokļa raksturojums.

9. tabula. Pacientu demogrāfiskie rādītāji un raksturlielumi pētījumā ECU-MG-301

	Soliris (n=62)	Placebo (n=63)
Vecums (gados) MG diagnosticēšanas brīdī, vidējais (minimālais, maksimālais)	38,0 (5,9, 70,8)	38,1 (7,7, 78,0)
Sievietes, n (%)	41 (66,1)	41 (65,1)
MG ilgums (gados), vidējais (minimālais, maksimālais)	9,9 (1,3, 29,7)	9,2 (1,0, 33,8)
MG-ADL punktu skaits sākuma stāvoklī		
Vidējais (SN)	10,5 (3,06)	9,9 (2,58)
Mediāna	10,0	9,0
QMG punktu skaits sākuma stāvoklī		
Vidējais (SN)	17,3 (5,10)	16,9 (5,56)
Mediāna	17,0	16,0
≥3 imūnsupresantu* lietošana iepriekš (kopš diagnosticēšanas), n (%)	31 (50,0)	34 (54,0)
Pacientu skaits, kuriem slimība iepriekš (kopš diagnosticēšanas) saasinājusies, n (%)	46 (74,2)	52 (82,5)
Pacientu skaits, kuriem iepriekš (kopš diagnosticēšanas) bijusi MG krīze, n (%)	13 (21,0)	10 (15,9)
Iepriekš (kopš diagnosticēšanas) bijusi nepieciešamība izmantot elpināšanas aparātu, n (%)	15 (24,2)	14 (22,2)
Iepriekš (kopš diagnosticēšanas) bijusi nepieciešamība intubēt (MGFA V kategorija), n (%)	11 (17,7)	9 (14,3)

* Imūnsupresanti bija, piemēram, kortikosteroīdi, azatioprīns, mikofenolāts, metotreksāts, ciklosporīns, takrolims vai ciklofosfamīds, bet šis saraksts nav pilnīgs.

Primārais mērķa kritērijs pētījumā ECU-MG-301 bija izmaiņas MG ikdienas dzīves aktivitāšu raksturojuma (*Activities of Daily Living Profile* – MG-ADL, pacienta ziņotais iznākums, kas apstiprināts gMG) punktu kopskaitā sākuma stāvoklī un 26. nedēļā. MG-ADL primārā analīze bija vissliktākais rangs pēc ANCOVA ar vidējo rangu 56,6 Soliris grupā un 68,3 placebo grupā, novērtējot 125 pētījuma pacientus ($p = 0,0698$).

Galvenais sekundārais mērķa kritērijs bija izmaiņas, salīdzinot kvantitatīvo MG punktu skalas sistēmas (*Quantitative MG Scoring System* – QMG, ārsta ziņotais iznākums, kas apstiprināts gMG) punktu kopskaitu sākuma stāvoklī un 26. nedēļā. QMG primārā analīze bija vissliktākais rangs pēc ANCOVA ar vidējo rangu 54,7 Soliris grupā un 70,7 placebo grupā, novērtējot 125 pētījuma pacientus ($p = 0,0129$).

Efektivitātes rezultāti iepriekš precizēto atkārtoto mērījumu analīzē primārajam un sekundārajam mērķa kritērijam sniegti 10. tabulā.

10. tabula. Efektivitātes rezultativitāte no sākuma stāvokļa līdz 26. nedēļai pētījumā ECU-MG-301

Efektivitātes mērķa kritēriji: izmaiņas punktu kopskaitā 26. nedēļā, salīdzinot ar sākuma stāvokli	Soliris (n=62) (SEM)	Placebo (n=63) (SEM)	Izmaiņas Soliris grupā, salīdzinot ar placebo grupu – vidējā atšķirība pēc mazāko kvadrātu metodes (95% TI)	p vērtība (izmantojot atkārtoto mērījumu analīzi)
MG-ADL	-4,2 (0,49)	-2,3(0,48)	-1,9 (-3,3, -0,6)	0,0058
QMG	-4,6 (0,60)	-1,6 (0,59)	-3,0 (-4,6, -1,3)	0,0006
MGC	-8,1 (0,96)	-4,8 (0,94)	-3,4 (-6,0, -0,7)	0,0134
MG-QoL-15	-12,6 (1,52)	-5,4 (1,49)	-7,2 (-11,5, -3,0)	0,0010

SEM = vidējā rādītāja standarta kļūda (*Standard Error of the Mean*), TI = ticamības intervāls, MGC = *myasthenia gravis* saliktais rādītājs (*Myasthenia Gravis Composite*), MG-QoL-15 = MG pacienta dzīves kvalitātes anketa ar 15 jautājumiem (*Myasthenia Gravis Quality of Life 15*).

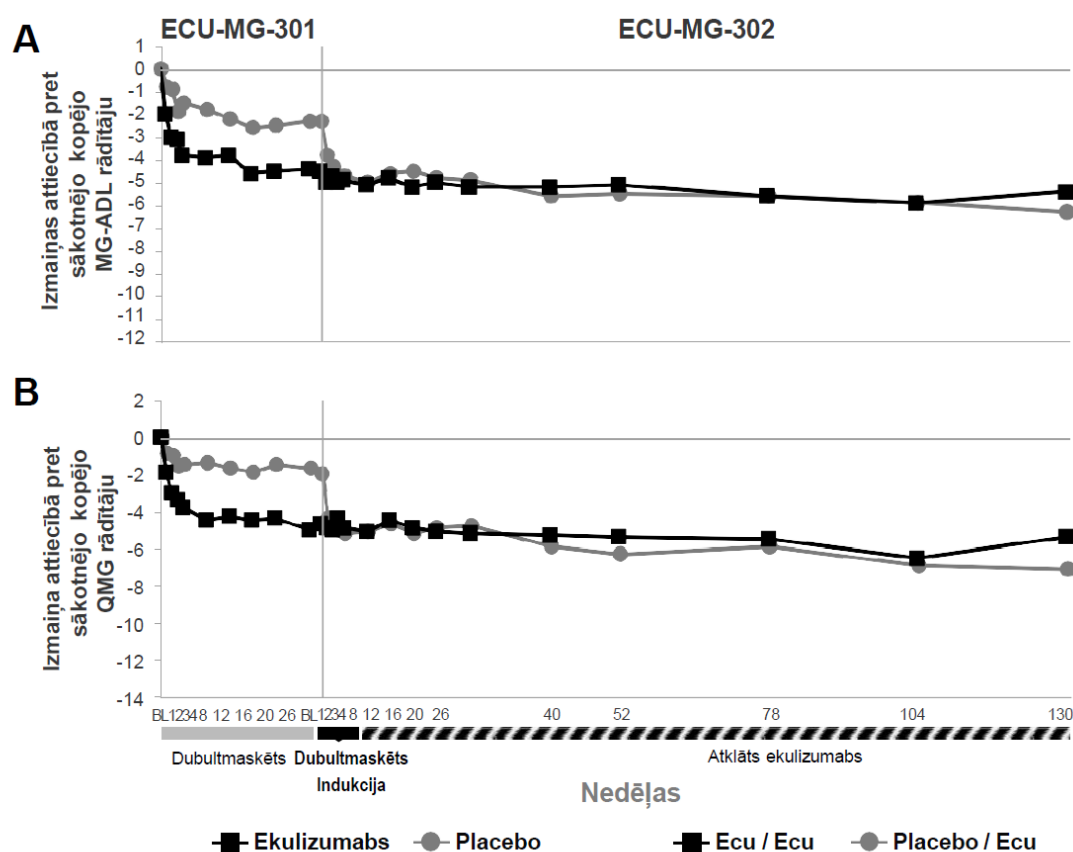
Pētījumā ECU-MG-301 par klīnisku atbildreakciju MG-ADL punktu kopskaitā definēja uzlabojumu vismaz 3 punktu apmērā. Klīniski reaģējušo dalībnieku proporcija 26. nedēļā, kuriem nebija vajadzīgi glābšanas pasākumi, Soliris grupā bija 59,7%, salīdzinot ar 39,7% placebo grupā ($p = 0,0229$). Pētījumā ECU-MG-301 klīniska atbildreakcija QMG punktu kopskaitā tika definēta kā uzlabojums par vismaz 5 punktiem. Klīniski reaģējušo dalībnieku proporcija 26. nedēļā, kuriem nebija vajadzīgi glābšanas pasākumi, Soliris grupā bija 45,2%, salīdzinot ar 19% placebo grupā ($p = 0,0018$).

11. tabulā sniegts kopsavilkums par pacientiem, kas ziņoja par klīnisku pasliktināšanos, un par pacientiem, kam 26 nedēļu gaitā bija nepieciešami glābšanas pasākumi.

11. tabula. Klīniska pasliktināšanās un glābšanas pasākumi pētījumā ECU-MG-301

Mainīgais	Statistika	Placebo (N=63)	Soliris (N=62)
Pacientu kopskaits, kuri ziņoja par klīnisku pasliktināšanos	n (%)	15 (23,8)	6 (9,7)
Pacientu kopskaits, kuriem bija vajadzīgi glābšanas pasākumi	n (%)	12 (19,0)	6 (9,7)

117 pacienti (no 125 pacientiem, ko iekļāva pētījumā ECU-MG-301) pēc tam iesaistījās ilgtermiņa pagarinājuma pētījumā (pētījumā ECU-MG-302), kur visiem ievadīja Soliris. Pacientiem, kuri iepriekš pētījumā ECU-MG-301 bija ārstēti ar Soliris, turpināja konstatēt ilgstošu Soliris efektu visos mērījumos (MG-ADL, QMG, MGC un MG-QoL15) papildus 130 ārstēšanas nedēļās ar ekulizumabu pētījumā ECU-MG-302. Pacientiem, kuri pētījumā ECU-MG-301 saņēma placebo (pētījuma ECU-MG-302 placebo/ekulizumaba grupa), pētījumā ECU-MG-302 uzlabošanas novēroja pēc ārstēšanas ar ekulizumabu sākšanas, un tā saglabājās vairāk nekā 130 nedēļas. 1. attēlā parādītas gan MG-ADL (A), gan QMG (B) izmaiņas salīdzinājumā ar sākuma stāvokļa rādītāju pēc 26 nedēļas ilgā ārstēšanas kursa pētījumā ECU-MG-301 un pēc 130 nedēļu ilgā ārstēšanas kursa ($n = 80$ pacientu) pētījumā ECU-MG-302.



1. attēls. Vidējās izmaiņas MG-ADL (1A) un QMG (1B) rādītājos kopš sākuma stāvokļa pētījumos ECU-MG-301 un ECU-MG-302

Pētījumā ECU-MG-302 ārstiem bija iespēja pielāgot fona imūnsupresijas terapiju. Šādos apstākļos 65,0% pacientu samazināja vismaz 1 imūnsupresīvo terapiju (IN) dienas devu; 43,6% pacientu pārtrauca IST lietošanu. Visbiežākais iemesls izmaiņām IST lietošanā bija MG simptomu uzlabošanās.

Klīniskajos pētījumos ar Soliris ārstēja divdesmit divus (22) (17,6%) gadus vecākus refraktāras gMG pacientus (> 65 gadus veci). Saistībā ar vecumu nenovēroja būtiskas atšķirības drošuma un efektivitātes ziņā.

Optiskā neiromielīta spektra slimība

Lai novērtētu Soliris efektivitāti un drošumu, ārstējot pacientus ar NMOSD, izmantoja datus par 143 pacientiem vienā kontrolētā pētījumā (pētījums ECU-NMO-301) un 119 pacientiem, kuri turpināja piedalīties vienā atklātā pētījuma pagarinājumā (pētījums ECU-NMO-302).

Pētījums ECU-NMO-301 bija dubultmaskēts, nejaušināts, placebo kontrolēts, daudzcentru 3. fāzes pētījums par Soliris lietošanu pacientiem ar NMOSD.

Pētījumā ECU-NMO-301 NMOSD pacientus, kuriem bija pozitīvs seroloģiskā testa rezultāts pret AQP4 antivielām, anamnēzē vismaz 2 recidīvi pēdējos 12 mēnešos vai 3 recidīvi pēdējos 24 mēnešos un vismaz 1 recidīvs 12 mēnešos pirms atlasses, kā arī izvērsts invaliditātes statusa skalas (*Expanded Disability Status Scale* – EDSS) punktu skaits ≤ 7 , nejaušināti iedalīja attiecībā 2:1 Soliris grupā (n=96) vai placebo grupā (n=47). Pētījuma laikā pacienti fona terapijā drīkstēja lietot imūnsupresantus stabilās devās, izņemot rituksimabu un mitoksantronu.

Pacientus vakcinēja pret meningokoku infekciju vismaz 2 nedēļas pirms Soliris kursa sākšanas vai profilaktiski ārstēja ar piemērotām antibiotikām ne ilgāk kā 2 nedēļas pēc vakcinācijas. Ekulizumaba NMOSD klīniskās izstrādes programmā Soliris deva pieaugušiem NMOSD pacientiem 4 nedēļas bija

900 mg ik pēc 7 ± 2 dienām, pēc tam 1200 mg 5. nedēļā ± 2 dienas, tad tālākajā pētījuma periodā 1200 mg ik pēc 14 ± 2 dienām. Soliris viņiem ievadīja intravenozā 35 minūtes ilgā infūzijā.

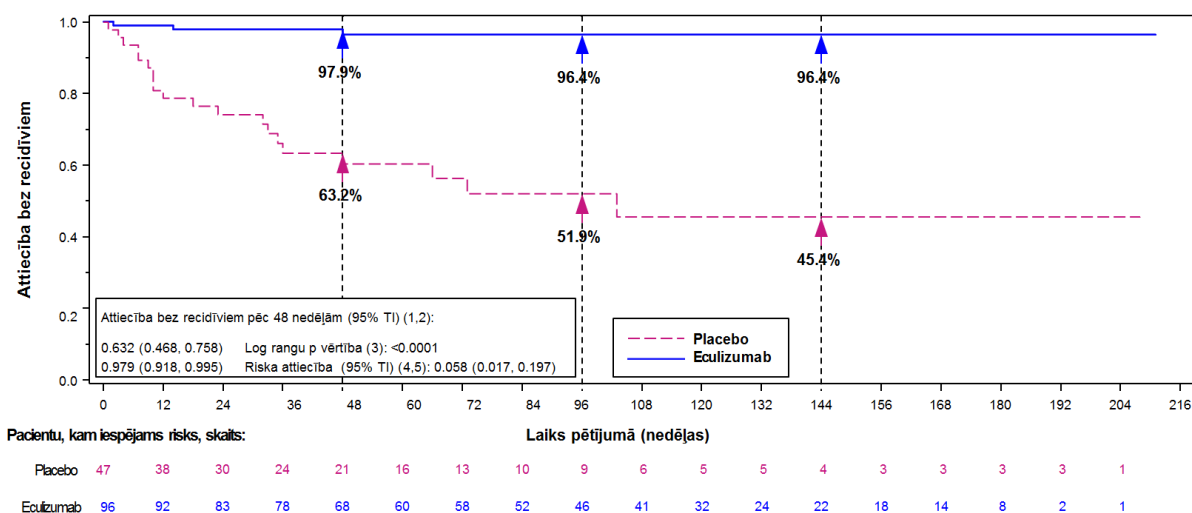
Vairākums (90,9%) pacientu bija sieviešu dzimuma. Apmēram puse bija baltās rases (49,0%). Mediānais vecums pētījuma zāļu pirmās devas ievadīšanas brīdī bija 45 gadi.

12. tabula. Pacientu slimības vēsture un sākumstāvokļa raksturlielumi pētījumā ECU-NMO-301

Mainīgais	Statistiska	Placebo (N=47)	Ekulizumabs (N=96)	Kopā (N=143)
NMOSD vēsture				
Vecums NMOSD sākotnējās klīniskās izpaušanās laikā (gadi)	Vidējā vērtība (SN)	38,5 (14,98)	35,8 (14,03)	36,6 (14,35)
	Mediāna	38,0	35,5	36,0
	Minimālais, maksimālais	12; 73	5; 66	5; 73
Laiks no NMOSD sākotnējās klīniskās izpaušanās līdz pētījuma zāļu pirmajai devai (gadi)	Vidējā vērtība (SN)	6,601 (6,5863)	8,156 (8,5792)	7,645 (7,9894)
	Mediāna	3,760	5,030	4,800
	Minimālais, maksimālais	0,51; 29,10	0,41; 44,85	0,41; 44,85
Vēsturiskais recidīvu gada rādītājs 24 mēnešos pirms atlasses	Vidējā vērtība (SN)	2,07 (1,037)	1,94 (0,896)	1,99 (0,943)
	Mediāna	1,92	1,85	1,92
	Minimālais, maksimālais	1,0; 6,4	1,0; 5,7	1,0; 6,4
Sākumstāvokļa raksturlielumi				
EDSS punktu skaits sākumstāvoklī	Vidējā vērtība (SN)	4,26 (1,510)	4,15 (1,646)	4,18 (1,598)
	Mediāna	4,00	4,00	4,00
	Minimālais, maksimālais	1,0; 6,5	1,0; 7,0	1,0; 7,0
IST nelietošana sākumstāvoklī	n (%)	13 (27,7)	21 (21,9)	34 (23,8)

Saīsinājumi: IRR = izskatītu recidīvu rādītājs; EDSS = izvēsta invaliditātes statusa skala; IST = imūnsupresants; NMOSD = optiskā neiromielīta spektra slimība; SN = standartnovirze.

Primārais mērķa kritērijs pētījumā ECU-NMO-301 bija laiks līdz pirmajam recidīvam pētījuma gaitā, ko izskatījusi neatkarīga komiteja, kuras locekļi nezināja ārstēšanas veidu. Nozīmīgu ietekmi uz laiku līdz pirmajam izskatītajam recidīvam pētījuma gaitā novēroja ekulizumaba grupā, salīdzinot ar placebo (relatīvā riska samazinājums 94%, riska attiecība 0,058; $p < 0,0001$) (2. attēls). Ar Soliris ārstētajiem pacientiem novēroja līdzīgu uzlabojumu laikā līdz pirmajam izskatītajam recidīvam pētījuma gaitā, vienlaicīgi ārstējoties vai neārstējoties ar IST.



2. attēls. Kaplana–Meijera dzīvildzes novērtējums rādītājam: laiks līdz pirmajam izskatītajam recidīvam pētījuma gaitā pētījumā ECU-NMO-301 – pilnās analīzes kopa

Piebilde. Datus par pacientiem, kuriem pētījuma gaitā neradās izskatīts recidīvs, cenzēja pētījuma beigās.

Stratificēto analīžu pamatā ir četras randomizācijas grupas:

i) mazs EDSS rādītājs randomizācijas brīdī ($\leq 2,0$); ii) liels EDSS (no $\geq 2,5$ līdz ≤ 7) un bez iepriekšējas ārstēšanas randomizācijas brīdī, (iii) liels EDSS (no $\geq 2,5$ līdz ≤ 7) un turpina to pašu IST lietošanu kopš pēdējā recidīva randomizācijas brīdī, (iv) liels EDSS (no $\geq 2,5$ līdz ≤ 7) un IST lietošanas izmaiņas kopš pēdējā recidīva randomizācijas brīdī.

1 Pamatojoties uz Kaplana–Meijera produkta ierobežojuma aprēķina metodi.

2 Pamatojoties uz komplementāro *log-log* transformāciju.

3 Pamatojoties uz stratificētu *log rank* testu.

4 Pamatojoties uz stratificētu Koksa (Cox) proporcionālo risku modeli.

5 Valda (Wald) ticamības intervāls.

Saīsinājumi: TI = ticamības intervāls; EDSS = izvērstā invaliditātes statusa skala; IST = imūnsupresants.

Izskatītu pētījuma gaitā radušos recidīvu gada rādītāja (RGR) attiecība (95% TI) ekulizumabam salīdzinājumā ar placebo bija 0,045 (0,013; 0,151), kas nozīmē izskatītu pētījuma gaitā radušos RGR relatīvu samazināšanos par 95,5% ar ekulizumabu ārstētajiem pacientiem, salīdzinot ar placebo ($p < 0,0001$) (13. tabula).

13. tabula. Izskatītu pētījuma gaitā radušos recidīvu gada rādītājs pētījumā ECU-NMO-301 – pilnās analīzes kopa

Mainīgais	Statistiska	Placebo (N=47)	Ekulizumabs (N=96)
Recidīvu kopējais skaits	Summa	21	3
Pacientgadu kopējais skaits pētījuma laikā	n	52,41	171,32
Pielāgots izskatītu RGR ^a	Rādītājs	0,350	0,016
	95% TI	0,199; 0,616	0,005; 0,050
Ārstēšanas iedarbība ^a	Rādītāju attiecība (ekulizumabs/placebo)	...	0,045
	95% TI	...	0,013; 0,151
	p vērtība	...	< 0,0001

^a Pamatojoties uz Puasona (Poisson) regresiju, kas pielāgota randomizācijas grupām un vēsturiskajam RGR 24 mēnešos pirms atlases.

Saīsinājumi: RGR = recidīvu gada rādītājs; TI = ticamības intervāls.

Salīdzinājumā ar pacientiem, kas saņēma placebo, ar Soliris ārstētajiem pacientiem bija samazināts hospitalizāciju gada rādītājs (0,04 Soliris grupā, salīdzinot ar 0,31 placebo grupā), intravenozas kortikosteroīdu ievadīšanas akūtu recidīvu ārstēšanai gada rādītājs (0,07 Soliris grupā, salīdzinot ar 0,42 placebo grupā) un plazmas apmaiņas procedūru gada rādītājs (0,02 Soliris grupā, salīdzinot ar 0,19 placebo grupā).

Izmaiņu sadalījums no sākumstāvokļa līdz pētījuma beigām attiecībā uz citiem sekundārajiem mērķa kritērijiem bija labvēlīgs ārstēšanai ar ekulizumabu salīdzinājumā ar placebo visiem neiroloģiskās

invaliditātes (EDSS punktu skaits [p vērtība = 0,0597] un mRS [nominālā p vērtība = 0,0154]), funkcionālas invaliditātes (HAI [nominālā p vērtība = 0,0002]) un dzīves kvalitātes (EQ-5D VAS [nominālā p vērtība = 0,0309] un EQ-5D rādītājs [nominālā p vērtība = 0,0077]) rādītājiem.

Pētījuma ECU-NMO-302 gala analīze uzrāda nozīmīgu un klīniski jēgpilnu pētījuma gaitā radušos RGR samazinājumu (kā noteicis ārstējošais ārsts), ārstējot ar ekulizumabu, ko pamato izmaiņu mediāna (minimālais, maksimālais) (-1,825 [-6,38; 1,02], $p < 0,0001$) salīdzinājumā ar vēsturisko RGR (24 mēnešus pirms atlases pētījumā ECU-NMO-301).

Pētījumā ECU-NMO-302 ārstiem bija iespēja pielāgot fona terapiju ar imūnsupresantiem. Šādos apstākļos visbiežākās izmaiņas imūnsupresantu lietošanā bija imūnsupresantu devas samazināšana, kas aptvēra 21,0% pacientu. Vēl 15,1% pacientu pārtrauca IST.

Soliris (ekulizumabs) nav pētīts akūtu recidīvu ārstēšanai NMOSD pacientiem.

Pediatriskā populācija

Paroksismāla nakts hemoglobīnūrija

M07-005 pētījumā kopumā 7 PNH pediatriki pacienti ar svāra mediānu 57,2 kg (diapazonā no 48,6 līdz 69,8 kg) vecumā no 11 līdz 17 gadiem (vecuma mediāna: 15,6 gadi) tika ārstēti ar Soliris.

Ārstēšana ar ekulizumabu pēc ieteiktās ārstēšanas devu shēmas pediatrikajā populācijā bija saistīta ar intravaskulārās hemolīzes samazināšanos, par ko liecināja seruma LDH līmeņa mērījumi. Ārstēšanas rezultātā ievērojami retāk bija nepieciešama asins pārliešana vai tā vispār nebija vajadzīga, kopumā uzlabojās arī vispārējā funkcija. Ekulizumaba terapijas efektivitātes rezultāti pediatrikajiem PNH pacientiem ir līdzīgi tiem, kas novēroti pieaugušajiem PNH pacientiem PNH pivotālos pētījumos (C04-001 un C04-002) (3. un 14. tabula).

14. tabula. Pediatriiskā PNH pētījuma M07-005 efektivitātes rezultāti

	Vidējais (SN)	P vērtība	
		Vilkoksona rangu zīmju tests (<i>Wilcoxon Signed Rank</i>)	Pāru t-tests
LDH vērtības izmaiņas pēc 12 nedēļām, salīdzinot ar sākotnējo (vienības/l)	-771 (914)	0,0156	0,0336
LDH daudzums zem līknes (vienības dienā/l x dienu skaits)	-60 634 (72 916)	0,0156	0,0350
Brīvā hemoglobīna plazmā izmaiņas pēc 12 nedēļām, salīdzinot ar sākotnējo (mg/dl)	-10,3 (21,13)	0,2188	0,1232
III tipa eritrocītu klona izmēra izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo (aberantas (izmainītas) šūnas procentos)	1,80 (358,1)		
<i>PedsQLTM 4.0 Generic Core Scale</i> (vispārējā stāvokļa skala) izmaiņas pēc 12 nedēļām, salīdzinot ar sākotnējo (pacienti)	10,5 (6,66)	0,1250	0,0256
<i>PedsQLTM 4.0 Generic Core Scale</i> izmaiņas pēc 12 nedēļām, salīdzinot ar sākotnējo (vecāki)	11,3 (8,5)	0,2500	0,0737
<i>PedsQLTM Multidimensional Fatigue Scale</i> (daudzaspēktu noguruma skala) izmaiņas pēc 12 nedēļām, salīdzinot ar sākotnējo (pacienti)	0,8 (21,39)	0,6250	0,4687
<i>PedsQLTM Multidimensional Fatigue Scale</i> izmaiņas pēc 12 nedēļām, salīdzinot ar sākotnējo (vecāki)	5,5 (0,71)	0,5000	0,0289

Atipisks hemolītiski urēmiskais sindroms

C09-001r pētījumā kopumā 15 pediatriiskie pacienti (vecumā no 2 mēnešiem līdz 12 gadiem) tika ārstēti ar Soliris. Četrdesmit septiņiem procentiem pacientu bija komplemento regulatoro faktoru mutācijas un auto-antivielas. Laika mediāna no aHUS diagnosticēšanas līdz pirmajai Soliris devai bija 14 mēneši (no <1 līdz 110 mēnešiem). Laika mediāna no esošās trombotiskās mikroangiopātijas uzliesmojuma līdz pirmajai Soliris devai bija 1 mēnesis (no <1 līdz 16 mēnešiem). Soliris terapijas ilguma mediāna bērniem jaunākiem par 2 gadiem (n=5) bija 16 nedēļas (no 4 līdz 70 nedēļām) un 31 nedēļa (no 19 līdz 63 nedēļām) pacientiem, kas ir 2 gadus veci līdz ne vecāki par 12 gadiem (n=10).

Kopumā, efektivitātes rezultāti bija līdzīgi tiem, kas novēroti pieaugušajiem pacientiem un pusaudžiem prospektīvos aHUS pētījumos C08-002 un C08-003 (6. tabula). Soliris terapijas laikā nevienam pediatriiskajam pacientam nebija nepieciešams veikt jaunu dialīzi.

15. tabula. Pētījumā C09-001r iegūtie efektivitātes rādītāji pediatriiskajiem pacientiem

Efektivitātes raksturlielumi	<2 gadiem (n=5)	2 gadi līdz <12 gadiem (n=10)	<12 gadiem (n=15)
Pacienti ar normalizētu trombocītu skaitu, n (%)	4 (80)	10 (100)	14 (93)
Pilnīga TMA atbildes reakcija, n (%)	2 (40)	5 (50)	7 (50)
Ikdienas TMA intervences līmenis, mediāna (diapazons) Pirms ekulizumaba Pēc ekulizumaba	1 (0,2) <1 (0, <1)	< 1 (0,07, 1,46) 0 (0, <1)	< 1 (0, 2) 0 (0, <1)
Pacienti, kam tika novērota eGFĀ uzlabošanās ≥15 ml/min./1,73 m ² , n/N (%)	2 (40)	6 (60)	8 (53)

Pediatriiskajiem pacientiem ar īsāku smagas klīniskas trombotiskas mikroangiopātijas (TMA) uzliesmojumu pirms ekulizumaba lietošanas, ar ekulizumaba lietošanu tika panākta TMA kontrole un nieru darbības uzlabošanās (skatīt 15. tabulu).

Pediatriiskajiem pacientiem ar ilgāku smagas klīniskas TMA uzliesmojumu pirms ekulizumaba lietošanas, ar ekulizumaba lietošanu tika panākta TMA kontrole. Nieru darbības uzlabošanās netika panākta, jo iepriekš notikuši neatgriezeniski nieru darbības bojājumi (skatīt 16. tabulu).

16. tabula. Efektivitātes rādītāji pediatriiskajiem pacientiem pētījumā C09-001r, ņemot vērā esošas smagas klīniskas trombotiskas mikroangiopātijas (TMA) uzliesmojuma ilgumu

	Esošas smagas klīniskas TMA uzliesmojuma ilgums	
	<2 mēneši N=10 (%)	>2 mēneši N=5 (%)
Trombocītu skaita normalizēšanās	9 (90)	5 (100)
Stāvoklis bez TMA	8 (80)	3 (60)
Pilnīga TMA atbildes reakcija	7 (70)	0
eGFĀ uzlabošanās ≥ 15 ml/min./1,73 m ²	7 (70)	0*

* Vienam pacientam tika panākta eGFĀ uzlabošanās pēc nieru transplantācijas.

C10-003 pētījumā kopumā 22 pediatrijas un pusaudžu vecuma pacienti (vecumā no 5 mēnešiem līdz 17 gadiem) saņēma Soliris.

Pētījumā C10-003 pacientiem, kas iesaistījās pētījumā, bija jāatbilst šādiem rādītājiem: trombocītu skaits < normas apakšējo robežvērtību (NAPR), hemolīzes pazīmes, piemēram, LDH līmenis serumā pārsniedz normas augšējo robežvērtību un kreatinīna līmenis serumā ≥97 procentilēm vecumam, bet hroniska dialīze nav nepieciešama. Pacientu vecuma mediāna bija 6,5 gadi (no 5 mēnešiem līdz 17 gadiem). Pacientiem, kas bija iesaistīti aHUS pētījumā C10-003, ADAMTS-13 gēna līmenis bija virs 5%. Piecdesmit procentiem pacientu bija komplemento regulatoro faktoru mutācijas vai auto-antivielas. Pavisam 10 pacienti pirms ekulizumaba saņēma PA/PI. 17. tabulā apkopots aHUS pētījumā C10-003 iesaistīto pacientu galvenais sākotnējais klīniskais un ar slimību saistītais raksturojums.

17. tabula. aHUS pētījumā C10-003 iesaistīto pediatriko un pusaudžu pacientu sākotnējais raksturojums

Parametrs	1 mēnesis līdz <12 gadiem (N=18)	Visi pacienti (N=22)
Laiks kopš aHUS diagnosticēšanas līdz pirmajai pētījuma devai (mēneši), mediāna (minimālais, maksimālais)	0,51 (0,03, 58)	0,56 (0,03, 191)
Laiks kopš esošām klīniskām TMA izpausmēm līdz pirmajai pētījuma zāļu devai (mēneši), mediāna (minimālais, maksimālais)	0,23 (0,03, 4)	0,20 (0,03, 4)
Pamata trombocītu skaits ($\times 10^9/l$), mediāna (minimālais, maksimālais)	110 (19, 146)	91 (19, 146)
Pamata LDH (U/l), mediāna (minimālais, maksimālais)	1510 (282, 7164)	1244 (282, 7164)
Pamata eGFĀ ($ml/min/1,73 m^2$), mediāna (minimālais, maksimālais)	22 (10, 105)	22 (10, 105)

Pacienti aHUS pētījumā C10-003 saņēma Soliris vismaz 26 nedēļas. Pēc sākotnējā 26 nedēļu ilgā ārstēšanas perioda vairums pacientu izvēlējās turpināt pastāvīgi saņemt devas. Terminālās komplementās aktivitātes samazinājums novērots visiem pacientiem pēc Soliris lietošanas sākšanas. Soliris samazināja komplementa mediētās TMA aktivitātes pazīmes, ko pierāda vidējā trombocītu skaita pieaugums no sākuma līdz 26. nedēļai. Vidējais ($\pm SN$) trombocītu skaits pieauga no $88 \pm 42 \times 10^9/l$ sākumā līdz $281 \pm 123 \times 10^9/l$ pēc vienas nedēļas; šī iedarbība saglabājās visas 26 nedēļas (vidējais ($\pm SN$) trombocītu skaits 26. nedēļā: $293 \pm 106 \times 10^9/l$). Soliris terapijas laikā uzlabojās nieru funkcija, nosakot pēc eGFĀ. Deviņiem no 11 pacientiem, kam, pētījuma sākumā bija nepieciešama dialīze, pēc pētījuma 15. dienas ārstēšanas ar ekulizumabu dialīze vairs nebija vajadzīga. Atbildes reakcijas bija līdzīgas visās vecuma grupās no 5 mēnešu līdz 17 gadu vecumam. aHUS pētījumā C10-003 atbildes reakcija uz Soliris bija līdzīga pacientiem gan ar, gan bez noteiktām gēnu mutācijām, kas nosaka komplemento regulatoro faktoru proteīnus vai auto-antiviēlas pret H faktoru. 18. tabulā apkopoti aHUS pētījuma C10-003 efektivitātes rezultāti.

18. tabula. aHUS prospektīvā pētījumā C10-003 iegūtie efektivitātes rezultāti

Efektivitātes raksturlielumi	1 mēnesis līdz <12 gadiem (N=18) 26. nedēļā	Visi pacienti (N=22) 26. nedēļā
Pilnīga hematoloģisko rādītāju normalizēšanās, n (%)	14 (78)	18 (82)
Pilnīgas hematoloģisko rādītāju normalizēšanās ilguma mediāna, nedēļas (diapazons) ¹	35 (13, 78)	35 (13, 78)
Pilnīga TMA atbildes reakcija, n (%)	11 (61)	14 (64)
Pilnīgas TMA atbildes reakcijas ilguma mediāna, nedēļas (diapazons) ¹	40 (13, 78)	37 (13, 78)
Stāvoklis bez TMA, n (%)	17 (94)	21 (96)
95% CI	N/P	77; 99
Ikdienas TMA intervences līmenis, mediāna (diapazons)	N/P	0,4 (0, 1,7)
Pirms ekulizumaba, mediāna	N/P	0 (0, 1,01)
Pēc ekulizumaba, mediāna		
eGFĀ uzlabojums $\geq 15 ml/min/1,73 m^2$, n (%)	16 (89)	19 (86)

Efektivitātes raksturlielumi	1 mēnesis līdz <12 gadiem (N=18) 26. nedēļā	Visi pacienti (N=22) 26. nedēļā
eGFĀ izmaiņas (≥ 15 ml/min/1,73 m ²) pēc 26 nedēļām, mediāna (diapazons)	64 (0,146)	58 (0, 146)
Hroniskas nieru slimības uzlabojums pa ≥ 1 stadiju, n (%)	14/16 (88)	17/20 (85)
Stāvoklis bez PA/PI, n (%)	16 (89)	20 (91)
Stāvoklis bez jaunas dialīzes, n (%)	18 (100)	22 (100)
95% TI	N/P	85; 100

¹ Atbilstīgi visām datu robežvērtībām (2012. gada 12. oktobris), ar ārstēšanas ar Soliris ilguma mediānu 44 nedēļas (diapazons: 1 deva līdz 88 nedēļām).

Ilgtermiņa ārstēšana ar Soliris (mediāna 55 nedēļas, sākot no 1 dienas līdz 107 nedēļām) bija saistīta ar paaugstinātu klīniski nozīmīgu uzlabojumu skaitu pediatrikajiem un pusaudžu pacientiem ar aHUS. Kad Soliris ārstēšana tika turpināta ilgāk par 26 nedēļām, viens papildus pacients (68% no visiem pacientiem) sasniedza pilnīgo TMA atbildes reakciju un divi papildus pacienti (91% no visiem pacientiem) sasniedza hemoloģisko normalizāciju. Pēdējā novērtējumā 19 no 22 pacientiem (86%) sasniedza eGFĀ uzlabojumu, kas bija ≥ 15 ml/min/1,73 m² salīdzinot ar sākotnējo. Nevienam pacientam, kas lietoja Soliris, nebija nepieciešama dialīze.

Refraktāra ģeneralizēta myasthenia gravis

Pētījumā ECU-MG-303 kopumā 11 pediatrikie pacienti ar refraktāru gMG tika ārstēti ar Soliris. Ārstēto pacientu ķermeņa masas mediāna sākumstāvoklī bija 59,7 kg (diapazonā no 37,2 līdz 91,2 kg), un vecuma mediāna atlasē bija 15 gadi (diapazonā no 12 līdz 17 gadiem). Visiem pētījumā iekļautajiem pacientiem bija refraktāra gMG un bija spēkā viens vai vairāki no šiem kritērijiem:

1. Neveiksmīga ārstēšana ≥ 1 gadu ar vismaz vienu imūnsupresīvo terapiju (IST), kas definēta kā:
 - (i) pastāvīgs vājums, kas nelabvēlīgi ietekmē ikdienas dzīves aktivitātes, vai
 - (ii) *myasthenia gravis* uzliesmojumi un/vai krīze ārstēšanas laikā, vai
 - (iii) IST nepanesamība blakusparādību vai blakusslimību dēļ.
2. Nepieciešama uzturoša terapija ar PA vai IVIg simptomu kontrolei (t.i., 12 mēnešu periodā pirms atlasē pacientiem vismaz reizi 3 mēnešos muskuļu vājuma pārvaldības ietvaros regulāri bijusi vajadzīga PA vai IVIg).

19. tabulā apkopots sākumstāvokļa raksturojums pētījumā ECU-MG-303 iekļautajiem pediatrikajiem pacientiem ar refraktāru gMG.

19. tabula. Pacientu demogrāfiskie rādītāji un raksturlielumi pētījumā ECU-MG-303

	Ekulizumabs (n = 11)	
Sievietes	n (%)	9 (81,8%)
MG ilgums (laiks no MG diagnozes noteikšanas līdz pētījuma zāļu pirmajai devai [gados])	Vidējais (SN) Mediāna (min., maks.)	3,99 (2,909) 2,90 (0,1; 8,8)
MG-ADL punktu skaits sākumstāvoklī	Vidējais (SN) Mediāna (min., maks.)	5,0 (5,25) 4,0 (0; 19)
QMG punktu skaits sākumstāvoklī	Vidējais (SN) Mediāna (min., maks.)	16,7 (5,64) 15,0 (10; 28)
MGFA klasifikācija atlasē	n (%)	
IIa		2 (18,2)
IIb		3 (27,3)
IIIa		3 (27,3)
IIIb		0
IVa		3 (27,3)

19. tabula. Pacientu demogrāfiskie rādītāji un raksturlielumi pētījumā ECU-MG-303

	Ekulizumabs (n = 11)	
IVb		0
Pacientu skaits ar iepriekšējiem MG uzliesmojumiem (kopš diagnosticēšanas), ieskaitot MG krīzi	n (%)	
Nē		4 (36,4)
Jā		7 (63,6)
Uzliesmojums		6 (54,5)
MG krīze		3 (27,3)
Hroniska IVIg terapija pētījuma sākumā	n (%)	
Jā		6 (54,5)
Nē		5 (45,5)
Imūnsupresantu terapiju skaits sākumstāvoklī	n (%)	
0		2 (18,2)
1		4 (36,4)
2		5 (45,5)
Pacientu skaits ar jebkādu imūnsupresantu terapiju ^a sākumstāvoklī n (%)	n (%)	
Kortikosteroīdi		8 (72,7)
Azatioprīns		1 (9,1)
Mikofenolāta mofetils		2 (18,2)
Takrolims		3 (27,3)

^aImūnsupresantu terapija ietvēra kortikosteroīdus, azatioprīnu, ciklofosfamīdu, ciklosporīnu, metotreksātu, mikofenolāta mofetilu vai takrolimu. Pētījuma sākumstāvoklī neviens pacients nesaņēma ciklosporīnu, ciklofosfamīdu vai metotreksātu.

Saīsinājumi: IVIg = intravenozi ievadāmais imūnglobulīns; maks. = maksimālais; MG = *myasthenia gravis*; MG-ADL = *myasthenia gravis* ikdienas dzīves aktivitāšu raksturojums; MGFA = Miastēnijas Amerikas fonds (*Myasthenia Gravis Foundation of America*); min. = minimālais; QMG = kvantitatīvā *myasthenia gravis* punktu skalas sistēma slimības smaguma izvērtēšanai; SN = standartnovirze

Primārais mērķa kritērijs pētījumā ECU-MG-303 bija QMG kopējā punktu skaita izmaiņas laika gaitā salīdzinājumā ar sākumstāvokli neatkarīgi no tā, vai bija nepieciešami glābējterapija. Pediātriskajiem pacientiem, kuri tika ārstēti ar Soliris, 26 nedēļas ilgajā primārajā ārstēšanas novērtējuma periodā novēroja statistiski nozīmīgu QMG kopējā punktu skaita uzlabošanos salīdzinājumā ar sākumstāvokli. Primārā mērķa kritērija un sekundāro mērķa kritēriju rezultāti pētījumā ECU-MG-303 ir apkopoti 20. tabulā.

Soliris terapijas efektivitātes rezultāti pediātriskās populācijas pacientiem ar refraktāru gMG bija līdzīgi tiem, kas novēroti pieaugušajiem pacientiem ar refraktāru gMG pivotālajā pētījumā ECU-MG-301 (10. tabula).

20. tabula. Efektivitātes rezultāti pētījumā ECU-MG-303

Efektivitātes mērķa kritēriji: izmaiņas punktu kopskaitā 26. nedēļā, salīdzinot ar sākuma stāvokli	Vidējā atšķirība pēc mazāko kvadrātu (LS) metodes (SEM) 95% TI
QMG	-5,8 (1,2) (-8,40; -3,13) n ^a = 10
MG-ADL kopējais punktu skaits	-2,3 (0,6) (-3,63; -1,03) n ^a = 10
MGC kopējais punktu skaits	-8,8 (1,9) (-12,92; -4,70) n ^a = 10

^an ir pacientu skaits 26. nedēļā

Saīsinājumi: TI = ticamības intervāls; LS = mazāko kvadrātu metode (*least squares*); MG-ADL = *myasthenia gravis* ikdienas dzīves aktivitāšu raksturojums; MGC = *myasthenia gravis* saliktais rādītājs; QMG = kvantitatīvā *myasthenia gravis* punktu skalas sistēma slimības smaguma izvērtēšanai; SEM = vidējā rādītāja standartklūda; VAS = vizuālo analoģu skala

Pētījumā ECU-MG-303 par klīnisku atbildreakciju QMG un MG-ADL punktu kopskaitā definēja uzlabojumu attiecīgi vismaz 5 punktu un 3 punktu apmērā salīdzinājumā ar sākumstāvokli. Dalībnieku proporcija ar klīnisku atbildreakciju 26. nedēļā neatkarīgi no tā, vai bija nepieciešami glābējterapija, bija attiecīgi 70% un 50%. Desmit pacienti, kuri pabeidza dalību pētījumā 26. nedēļā, sasniedza MGFA stāvokļa uzlabošanu pēc intervences (*Post-Interventional Status*, MGFA-PIS). Septiņi pacienti (70%) 26. nedēļā sasniedza minimālas refraktārās gMG klīniskās izpausmes.

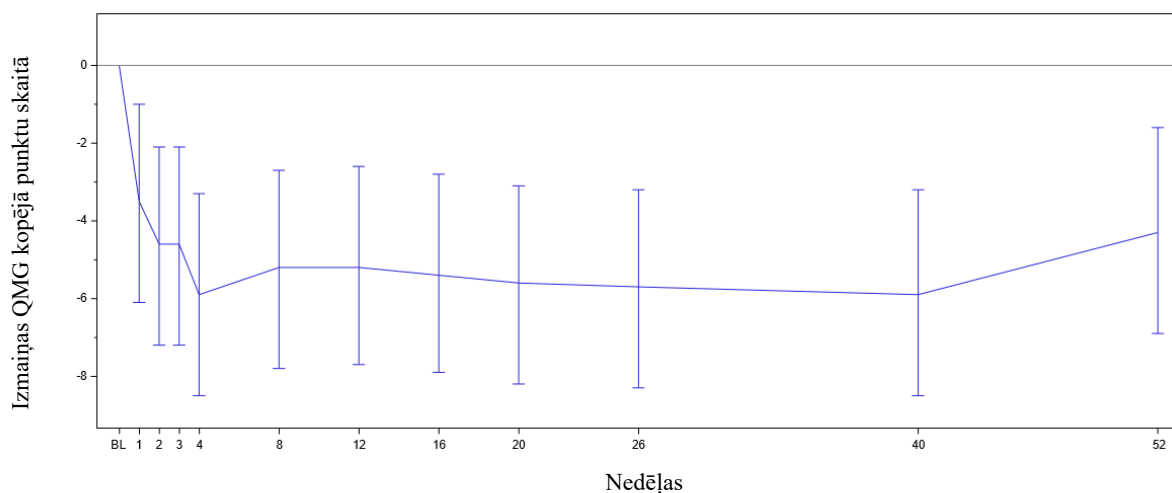
Primārajā ārstēšanas novērtējuma periodā 1 pacientam (9,1%) tika novērota klīniska pasliktināšanās (MG krīze) un bija nepieciešama glābējterapija (PA), kas tika veikta laika periodā no 22. nedēļas līdz 24. nedēļas pētījuma vizītei. Tā rezultātā un saskaņā ar ārsta lēmumu šim pacientam neveica QMG, MG-ADL vai citus efektivitātes novērtējumus pēc 20. nedēļas un pacients nepiedalījās pētījuma pagarinājumā. Pētījuma pagarinājumā 2 pacientiem novēroja klīnisku pasliktināšanos (MG krīzi), un bija nepieciešama glābējterapija (PA un IVIg vienā klīniskās pasliktināšanās gadījumā un IVIg un divas papildu ekulizumaba terapijas otrā gadījumā).

Novērojot pediatriškos pacientus ar refraktāru gMG visā pētījuma laikā (pētījums ECU-MG-303), MG simptomu uzlabošanās dēļ 4 no 11 pacientiem (36,4%) samazināja savu ikdienas IST vai antiholīnesterāzes līdzekļa devu. Vēl kāds pacients (9,1%) pētījuma pagarinājumā samazināja un pēc tam palielināja savu dienas devu, attiecīgi uzlabojoties un pasliktinoties MG simptomiem, un 1 pacients uzsāka jaunu terapiju ar kortikosteroīdiem MG simptomu pasliktināšanās dēļ.

Ilgtermiņa efektivitāte

Visus pacientus, kuri pabeidza primāro ārstēšanas periodu (N=10), iekļāva pētījuma pagarinājumā līdz 208 ārstēšanas nedēļām. Tikai divi pacienti pabeidza pētījuma pagarinājumu. Astoņi dalībnieki pārtrauca dalību pētījuma pagarinājumā, tai skaitā 4 dalībnieki uzsāka tirdzniecībā pieejamā Soliris vai Ultomiris lietošanu vai pārgāja uz citu šobrīd notiekošu Ultomiris pediatriško pētījumu.

Pacientiem pētījuma laikā konsekventi saglabājās atbildes reakcija, un tā bija līdzīga tai, par kādu tika ziņots sākotnējā ārstēšanas periodā.



Ekulizumabs 11 11 11 11 11 10 11 11 11 10 8 8

3. attēls. Izmaiņas QMG kopējā punktu skaitā (vidējā atšķirība pēc mazāko kvadrātu metodes un 95% TI), salīdzinot ar sākuma stāvokli, neatkarīgi no glābēterapijas 1. līdz 52. nedēļā, izmantojot atkārtoto mērījumu analīzes modeli

Saīsinājumi: LS = mazāko kvadrātu metode; TI = ticamības intervāls.

Piezīme. Sākuma stāvoklis ir definēts kā pēdējā pieejamā novērtējuma vērtība pirms pirmās pētījuma zāļu infūzijas.

Piezīme. Aprēķini pamatojas uz MMRM, kas ietvēra modeli vizīti un sākuma stāvokļa rādītāju.

Vidējais vienāds ar 0. Tika izmantota saliktās simetrijas kovariācijas struktūra.

Optiskā neiromielīta spektra slimība

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus Soliris vienā vai vairākās pediatrikās populācijas apakšgrupās NMOSD ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Farmakokinētika un zāļu metabolisms

Biotransformācija

Cilvēka antivielas ar endocitozi nokļūst retikuloendoteliālās sistēmas šūnās, kur sadalās. Ekulizumabs satur tikai dabīgās aminoskābes, un tam nav zināmu aktīvo metabolītu. Cilvēka antivielas par maziem peptīdiem un aminoskābēm katabolizē galvenokārt lizosomālie enzīmi.

Eliminācija

Nav veikti specifiski pētījumi, lai novērtētu Soliris izvadīšanas/eliminācijas ceļus caur aknām, nierēm, plaušām vai gremošanas traktu. Caur nierēm normālā stāvoklī antivielas netiek izvadītas un to izmēra dēļ netiek filtrētas.

Farmakokinētiskā/farmakodinamiskā attiecība

Farmakokinētiskās īpašības vērtēja ar viena nodalījuma modeļa analīzi PNH pētījumā pēc vairākām devām 40 pacientiem. Vidējais klīrenss bija $0,31 \pm 0,12$ ml/st/kg, izkļiedes tilpums bija $110,3 \pm 17,9$ ml/kg un eliminācijas pusperiods $11,3 \pm 3,4$ dienas. Līdzsvara koncentrācija tiek sasniegta pēc 4 nedēļām, ja izmanto devu shēmu pieaugušajiem ar PNH.

PNH pacientiem farmakodinamiskā aktivitāte tieši korelē ar ekulizumaba seruma koncentrāciju un ≥ 35 mikrogrami/ml minimālā līmeņa uzturēšana izraisa pēc būtības pilnīgu hemolītiskās aktivitātes bloķēšanu vairumam PNH pacientu.

Otrā populācijas farmakokinētikas analīze ar standarta viena nodalījuma modeli tika veikta, ņemot vērā vairāku devu farmakokinētikas datus no 37 aHUS pacientiem, kas saņēma ieteicamo Soliris devu C08-002A/B un C08-003A/B pētījumos. Šajā modelī Soliris klīrenss tipiskam aHUS pacientam, kas

svēra 70 kg, bija 0,0139 l/st un izkļiedes tilpums bija 5,6 l. Eliminācijas pusperiods bija 297 st. (apmēram 12,4 dienas).

Otro populācijas farmakokinētikas modeli izmantoja vairāku devu farmakokinētikas datiem, ko ieguva par 22 pediatrikajiem aHUS pacientiem, kas saņēma ieteicamo Soliris devu aHUS pētījumā C10-003. Soliris klīrenss un izkļiedes tilpums ir atkarīgs no svara, tas ir svara kategorijās balstītu devu shēmas pamatā pediatrikajiem pacientiem (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pediatrikajiem aHUS pacientiem ar ķermeņa masu 70, 30 un 10 kg Soliris klīrensa vērtības bija attiecīgi 10,4, 5,3 un 2,2 ml/st.; atbilstīgās izkļiedes tilpuma vērtības bija attiecīgi 5,23, 2,76 un 1,21 l. Atbilstīgais eliminācijas pusperiods saglabājās gandrīz nemainīgs: no 349 līdz 378 st. (apmēram no 14,5 līdz 15,8 dienām).

Ekulizumaba klīrenss un eliminācijas pusperiods tika arī vērtēti plazmas apmaiņas gadījumā. Plazmas apmaiņas gadījumā par apmēram 50% samazinājās ekulizumaba koncentrācija, kam sekoja 1 st. interence, un ekulizumaba eliminācijas pusperiods samazinājās līdz 52,4 st. Papildu devas lietošana ieteicama, ja Soliris tiek lietots aHUS pacientiem, kam tiek veikta plazmas infūzija vai apmaiņa (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Visiem aHUS pacientiem, kas ārstēti ar Soliris, ja tas lietots kā ieteikts, tika novērota strauja un ilgstoša terminālā komplementa aktivitātes samazināšanās. aHUS pacientiem farmakodinamiskā aktivitāte tieši korelē ar ekulizumaba seruma koncentrāciju, un virs 50–100 mikrogrami/ml minimālā līmeņa uzturēšana izraisa pēc būtības pilnīgu terminālās komplementās aktivitātes bloķēšanu visiem aHUS pacientiem.

FK parametri saskan PNH, aHUS, refraktāras gMG un NMOSD pacientu populācijā. Farmakodinamiskā aktivitāte, kas novērtēta brīvā C5 koncentrācijā <0,5 µg/ml, PNH, aHUS, refraktāras gMG un NMOSD pacientiem korelē ar būtībā absolūtu terminālo komplementa aktivācijas blokādi.

Īpašas pacientu grupas

Nav veikti speciāli pētījumi, lai novērtētu Soliris farmakokinētiku īpašās pacientu grupās, ko var identificēt ar dzimumu, rasi, vecumu (geriatrikās) vai nieru un aknu darbības traucējumiem esamību. Pētījumos PNH, aHUS, gMG un NMOSD pacientiem savākto datu populācijas farmakokinētikas analīze (PopFK) pierādīja, ka dzimums, rase, vecums (geriatriks) vai nieru vai aknu darbības traucējumi neietekmē ekulizumaba FK.

Pediatrikā populācija

Ekulizumaba farmakokinētika tika novērtēta pētījumā M07-005 PNH pediatrikajiem pacientiem (vecumā no 11 gadiem līdz jaunākiem par 18 gadiem), pētījumos C08-002, C08-003, C09-001r un C10-003 aHUS pediatrikajiem pacientiem (vecumā no 2 mēnešiem līdz jaunākiem par 18 gadiem) un pētījumā ECU-MG-303 pediatrikajiem pacientiem ar refraktāru gMG (vecumā no 12 gadiem līdz mazāk par 18 gadiem). Populācijas farmakokinētikas analīzē pierādīja, ka PNH, aHUS, refraktārās gMG un NMOSD gadījumā ķermeņa masa bija nozīmīgs kovariants, kura dēļ bija nepieciešama uz ķermeņa masas balstīta deva pediatrikajiem pacientiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Ekulizumaba specifiskums attiecībā uz C5 cilvēka serumā tika novērtēts divos *in vitro* pētījumos.

Audu krustenisko reaktivitāti attiecībā uz ekulizumabu novērtēja, testējot saistīšanos pie cilvēka audu 38 paraugiem. C5 ekspresija šajā pētījumā pārbaudīto cilvēka audu paraugos atbilst publicētajiem ziņojumiem par C5 ekspresiju, jo C5 ir atrasts gludajos muskuļos, šķērsvītrotajos muskuļos un nieru proksimālā kanāliņa epitēlijā. Netika novērota negaidīta audu krusteniskā reaktivitāte.

Ar ekulizumabu nav veikti reproduktīvie pētījumi ar dzīvniekiem, jo ne-cilvēku sugām nav farmakoloģiskas darbības.

Ar pelēm veiktajā 26 nedēļu ilgajā toksicitātes pētījumā, kurā izmantoja pret peļu C5 vērstu surogātantieli, iedarbība neietekmēja nevienu no pārbaudītajiem toksicitātes parametriem. Pētījuma laikā hemolītiskā aktivitāte tika efektīvi bloķēta kā sieviešu, tā arī vīriešu dzimuma pelēm.

Reproduktīvās toksikoloģijas pētījumos ar pelēm terminālo komplementu bloķējošai surogātantielai, ko izmantoja C5 blokādes reproduktīvā drošuma novērtēšanai, nenovēroja droši ar ārstēšanu saistītas parādības vai nevēlamas blakusparādības. Šajos pētījumos ietilpa fertilitātes un agrīnās embrionālās attīstības, attīstības toksicitātes un prenatalās un postnatalās attīstības novērtēšana.

Pakļaujot mātes antielas iedarbībai organoģenēzes posmā, novēroja divus retinālās displāzijas un vienu nabassaites trūces gadījumu uz 230 pēcnācējiem, kas bija dzimuši mātītēm, kuras saņēma augstu antielas devu (apmēram 4 reizes lielāku par cilvēkiem ieteicamo maksimālo Soliris devu, pamatojoties uz ķermeņa masas salīdzinājumu); tomēr iedarbības rezultātā nepalielinājās augļa zudumu vai jaundzimušo mirstības rādītājs.

Nav veikti pētījumi ar dzīvniekiem, lai novērtētu ekulizumaba genotoksisko un kancerogēno potenciālu.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Nātrija dihidrogēnfosfāts
Nātrija hidrogēnfosfāts
Nātrija hlorīds
Polisorbāts 80
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

6.3. Uzglabāšanas laiks

30 mēneši.

Pēc atšķaidīšanas zāles jāizlieto nekavējoties. Tomēr ir pierādīts, ka šķīdums ir ķīmiski un fizikāli stabils 24 stundas 2°C – 8°C temperatūrā.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).
Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Oriģinālajā iepakojumā uzglabātus Soliris flakonus no ledusskapja drīkst izņemt **tikai vienu reizi uz laiku, kas nepārsniedz 3 dienas**. Šā perioda beigās zāles var ievietot atpakaļ ledusskapī.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

30 ml koncentrāta stikla flakonā (I tipa stikls) ar silikonizētu butilgumijas aizbāzni, alumīnija vāciņu un noņemamu polipropilēna vāciņu.

Iepakojuma lielums – viens flakons.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Pirms ievadišanas Soliris šķīdums vizuāli jāpārbauda attiecībā uz daļiņu saturu un krāsas izmaiņām. Nelietot, ja ir redzamas daļiņas vai mainījusies krāsa.

Norādījumi

Sagatavošana un atšķaidīšana jāveic saskaņā ar labas prakses noteikumiem, īpaši tas attiecas uz aseptiku.

Ievelciet vajadzīgo Soliris daudzumu no flakona(-iem), izmantojot sterilu šļirci.

Pārvietojiet ieteicamo devu infūzijas maisā.

Atšķaidiet Soliris līdz galīgajai koncentrācijai 5 mg/ml, pievienojot infūzijas maisā nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām, nātrija hlorīda 4,5 mg/ml (0,45%) šķīdumu injekcijām vai 5% glikozes ūdens šķīdumu kā atšķaidītāju.

Galīgais atšķaidītais 5 mg/ml šķīduma tilpums ir 60 ml (300 mg devām), 120 ml (600 mg devām), 180 ml (900 mg devām) vai 240 ml (1200 mg devām). Šķīdumam ir jābūt dzidram un bezkrāsainam.

Lai nodrošinātu pilnīgu zāļu un atšķaidītāja sajaukšanos, viegli sakratiet infūzijas maisu ar atšķaidīto šķīdumu.

Pirms ievadišanas atšķaidītajam šķīdumam ir jāļauj sasilt līdz istabas temperatūrai, atstājot to istabas temperatūrā.

Neizmantojātā daļa zāļu, kura palikusi flakonā, jāiznīcina.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/07/393/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2007. gada 20. jūnijs

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2012. gada 18. jūnijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu/>.

II PIELIKUMS

- A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJI UN RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJI UN RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāju nosaukums un adrese

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

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

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

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Almac Pharma Services
22 Seagoe Industrial Estate
Craigavon BT63 5QD
Lielbritānija

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucies datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

Papildu riska mazināšanas pasākumi

Reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) precīzi jāvienojas ar katras valsts kompetento institūciju par zāļu kontrolētas izplatīšanas sistēmu un izglītojošo materiālu – arī pacienta drošības karti – un ir jāievieš šādas programmas valstīs, lai nodrošinātu, ka:

1. visi veselības aprūpes ārsti, kas var parakstīt ekulizumabu, saņem atbilstošo izglītojošo materiālu;
2. visi ar ekulizumabu ārstētie pacienti saņem pacienta drošības karti;
3. zāļu parakstīšana iespējama tikai pēc rakstiska apliecinājuma, ka pacients ir vakcinēts vai tiks vakcinēts pret meningokoku infekciju un saņēmis antibiotisku līdzekli profilaksei;
4. zāļu parakstītājiem tiek nosūtīti atgādinājumi par vakcināciju.

Izglītojošais materiāls jāsaskaņo ar valsts kompetento institūciju, un tajā jābūt:

- zāļu aprakstam;
- norādēm ārstam par zāļu parakstīšanu;
- lietošanas instrukcijai;
- informatīvām brošūrām pacientam/vecākam;
- pacienta drošības kartei.

Norādēm ārstam par zāļu parakstīšanu jābūt par konkrētām indikācijām, tajās jābūt šādam galvenajam vēstījumam:

- ārstēšana ar ekulizumabu palielina smagas infekcijas un sepses, īpaši *Neisseria meningitidis* un citas *Neisseria species*, tostarp diseminētas gonorejas, risku;
- visi pacienti jāuzrauga, vai viņiem nerodas meningokoku infekcijas pazīmes;
- pacienti divas nedēļas pirms ekulizumaba saņemšanas jāvakcinē pret *Neisseria meningitidis* un viņiem jāsaņem antibiotiski līdzekļi profilaksei;
- pirms ekulizumaba terapijas bērni jāvakcinē pret pneimokokiem un *Haemophilus influenzae*;
- pacientiem, kas ārstējas ar ekulizumabu, ir nozīmīgs risks inficēties ar *Aspergillus*. Veselības aprūpes speciālistiem ieteicams pievērst uzmanību *Aspergillus* infekcijas riska faktoriem, pazīmēm un simptomiem. Jāietver praktiski padomi riska mazināšanai;
- infūzijas izraisītu reakciju, tostarp anafilakses, risks un ieteikumi uzraudzībai pēc infūzijas;
- antivielu pret ekulizumabu veidošanās risks;
- nopietnas hemolīzes risks pēc ekulizumaba lietošanas pārtraukšanas un zāļu ievadīšanas atlikšanas, kritēriji, nepieciešamā uzraudzība pēc ārstēšanas un ieteicamie pasākumi (tikai PNH);
- smagu trombotisku mikroangiopātisku sarežģījumu risks pēc ekulizumaba lietošanas pārtraukšanas un zāļu ievadīšanas atlikšanas, pazīmes, simptomi, uzraudzība un ieteicamie pasākumi (tikai aHUS);

- nozīmīga slimības paasinājuma vai recidīva risks pēc ekulizumaba lietošanas pārtraukšanas (refraktārai gMG);
- pacientiem/aprūpētajiem jāizskaidro un jāraugās, lai viņi izprastu:
 - ārstēšanas ar ekulizumabu riskus,
 - sepses/smagas infekcijas pazīmes un simptomus, kā arī rīcību to gadījumā,
 - norādes pacientam/aprūpētajam un to saturu,
 - nepieciešamību nēsāt līdzī pacienta drošības karti un informēt veselības aprūpes ārstus, ka viņš/viņa saņem ekulizumaba terapiju,
 - prasību par vakcināciju unantibiotisko līdzekļu profilaktisku lietošanu,
 - iekļaušanu reģistros;
- informācija par PNH un aHUS reģistriem un par pacientu datu ievadīšanu tajos.

Norādēm pacientam/vecākam jābūt par konkrētām indikācijām, un tajās jābūt šādam galvenajam vēstījumam:

- ārstēšana ar ekulizumabu palielina smagas infekcijas, īpaši *Neisseria meningitidis* un citas *Neisseria species*, tostarp diseminētas gonorejas, risku;
- smagas infekcijas pazīmes un simptomi un nepieciešamība saņemt neatliekamu medicīnisko aprūpi;
- pacienta drošības karte un nepieciešamība nēsāt to līdzī un informēt ārstējošos veselības aprūpes speciālistus par to, ka ārstējas ar ekulizumabu;
- cik svarīgi ir pirms ārstēšanās ar ekulizumabu vakcinēties pret meningokoku infekciju un/vai saņemt antibiotisku līdzekli profilaksei;
- bērni pirms ekulizumaba terapijas jāvakcinē pret pneimokokiem un *Haemophilus influenzae*;
- ekulizumaba infūzijas izraisītu reakciju, tostarp anafilakses, risks un klīniskas uzraudzības nepieciešamība pēc infūzijas;
- smagu trombotisku mikroangiopātisku sarežģījumu risks (aHUS gadījumā) pēc ekulizumaba lietošanas pārtraukšanas/ievadīšanas atlikšanas, pazīmes, simptomi un ieteikums pirms ekulizumaba lietošanas pārtraukšanas/ievadīšanas atlikšanas konsultēties ar zāļu parakstītāju;
- nopietnas hemolīzes risks (PNH gadījumā) pēc ekulizumaba lietošanas pārtraukšanas/ievadīšanas atlikšanas, pazīmes, simptomi un ieteikums pirms ekulizumaba lietošanas pārtraukšanas/ievadīšanas atlikšanas konsultēties ar zāļu parakstītāju;
- nozīmīga slimības paasinājuma vai recidīva risks (refraktāras gMG gadījumā) pēc ekulizumaba lietošanas pārtraukšanas/ievadīšanas atlikšanas un ieteikums pirms ekulizumaba lietošanas pārtraukšanas/ievadīšanas atlikšanas konsultēties ar zāļu parakstītāju;
- iekļaušana PNH un aHUS reģistros.

Pacienta drošības kartē jābūt šādai informācijai:

- infekcijas un sepses pazīmes un simptomi;
- brīdinājums par nepieciešamību nekavējoties meklēt medicīnisku palīdzību, ja tādas radušās;
- ieraksts par to, ka pacients saņem ekulizumabu;
- kontaktinformācija, kā veselības aprūpes speciālists var saņemt papildu informāciju.

*RAĪ katru gadu zāļu parakstītājiem vai farmaceitiem, kas paraksta/izsniedz ekulizumabu, jānosūta atgādinājums, lai parakstītājs/farmaceits pārbaudītu, vai viņa pacientiem, kas saņem ekulizumabu, nepieciešama (atkārtota) vakcinācija pret *Neisseria meningitidis*.*

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kartona kārbas etiķete

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Soliris 300 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.
Eculizumab

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens 30 ml flakons satur 300 mg ekulizumaba (10 mg/ml)

Ekulizumabs ir humanizēta monoklonālā IgG_{2/4}κ antiViela, kas producēta NS0 šūnu līnijā ar rekombinanto DNS tehnoloģiju.

Pēc atšķaidīšanas infūzijas šķīduma galīgā koncentrācija ir 5 mg/ml.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Nātrija hlorīds, nātrija hidroģēnfosfāts, nātrija dihidroģēnfosfāts, polisorbāts 80 un ūdens injekcijām.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
Viens 30 ml flakons (10 mg/ml)

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai.
Atšķaidīt pirms lietošanas.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz
Pēc atšķaidīšanas šīs zāles ir jāizlieto 24 stundu laikā.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

Alexion Europe SAS

103-105 rue Anatole France

92300 Levallois-Perret

Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/07/393/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA**Vienreizlietojams I tipa stikla flakons****1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Soliris 300 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.
Eculizumab
Intravenozai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas atšķaidīt.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

30 ml (10 mg/ml)

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Soliris 300 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai Eculizumab

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Soliris un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Soliris lietošanas
3. Kā lietot Soliris
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Soliris
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Soliris un kādam nolūkam tās lieto

Kas ir Soliris

Soliris satur aktīvo vielu ekulizumabu, kas pieder pie zāļu klases, ko sauc par monoklonālām antivielām. Ekulizumabs organismā piesaistās specifiskai olbaltumvielai, kas izraisa iekaisumu, un nomāc to, tādējādi pasargā Jūsu organismu no tā, ka uzbrūk un bojā viegli ievainojamās asins šūnas, nieres, muskuļus vai acs nervus un muguras smadzenes.

Kādam nolūkam Soliris lieto

Paroksismāla nakts hemoglobīnūrija

Soliris lieto, lai ārstētu pieaugušos un bērnus ar asinsrites sistēmas slimību, ko sauc par paroksismālo nakts hemoglobīnūriju (PNH). PNH pacientiem eritrocīti var tikt noārdīti. Tāpēc rodas mazasinība (anēmija), nogurums, dažādu funkciju traucējumi, sāpes, urīns kļūst tumšs, rodas elpas trūkums un asins recekļi. Ekulizumabs var bloķēt ķermeņa iekaisuma reakciju, un tā spēju uzbrukt un iznīcināt paša viegli ievainojamās PNH asins šūnas.

Atipisks hemolītiski urēmiskais sindroms

Soliris lieto, lai ārstētu pieaugušos un bērnus ar asinsrites sistēmas un nieru slimību, ko sauc par atipisko hemolītiski urēmisko sindromu (aHUS). aHUS pacientiem var būt nieru un eritrocītu, ieskaitot trombocītu iekaisums, kas var izraisīt mazasinību (trombocitopēniju un anēmiju), pasliktinātu nieru darbību vai nieru darbības apstāšanos, asins recekļus, nogurumu un pasliktinātu dzīves kvalitāti. Ekulizumabs var bloķēt organisma iekaisuma reakciju, un tā spēju uzbrukt un iznīcināt paša viegli ievainojamās asins un nieru šūnas.

Refraktāra ģeneralizēta miastēnija (*myasthenia gravis*)

Vēl Soliris lieto, lai ārstētu pieaugušos un bērnus no 6 gadu vecuma ar noteiktu slimības veidu, kas bojā muskuļus un ko sauc par ģeneralizētu miastēniju (jeb *myasthenia gravis*; gMG). gMG pacientu muskuļus var uzbrūkoši ietekmēt un bojāt imūnsistēma, tālāk izraisot izteiktu muskuļu vājumu, kustību traucējumus, elpas trūkumu, ārkārtīgu nogurumu, aizrīšanās risku un būtiskus ikdienas aktivitāšu traucējumus. Soliris var bloķēt iekaisuma reakciju organismā un tā spēju uzbrukt un bojāt paša muskuļus, uzlabojot muskuļu saraušanos, tādējādi mazinot slimības simptomu izpausmes un slimības ietekmi uz ikdienas dzīves aktivitātēm. Soliris īpaši paredzēts pacientiem, kuriem simptomi saglabājas par spīti citu pašreizēju MG ārstēšanas līdzekļu lietošanai.

Optiskā neiromielīta spektra slimība

Vēl Soliris lieto, lai ārstētu pieaugušos ar noteiktu slimības veidu, kas bojā galvenokārt acs nervus un muguras smadzenes un ko sauc par optiskā neiromielīta spektra slimību (NMOSD). NMOSD pacientiem acs nervus un muguras smadzenes uzbrūkoši ietekmē un bojā viņu pašu imūnsistēma, tālāk izraisot aklumu vienā vai abās acīs, vājumu vai paralīzi kājās vai rokās, sāpīgas spazmas, jušanas zudumu un būtiskus ikdienas aktivitāšu traucējumus. Soliris var bloķēt iekaisuma reakciju organismā un tā spēju uzbrukt un bojāt paša acs nervus un muguras smadzenes, tādējādi mazinot slimības simptomu izpausmes un slimības ietekmi uz ikdienas dzīves aktivitātēm.

2. Kas Jums jāzina pirms Soliris lietošanas

Nelietojiet Soliris šādos gadījumos

- Ja Jums ir alerģija pret ekulizumabu, peļu izcelsmes olbaltumvielām, pret citām monoklonālām antivielām vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- Ja neesat saņēmis vakcīnu pret meningokoku infekciju (ja vien nelietojat antibiotikas 2 nedēļas pēc vakcinācijas, lai mazinātu infekcijas risku).
- Ja Jums ir meningokoku infekcija.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Brīdinājums par meningokoku un citām *Neisseria* infekcijām

Ārstēšana ar Soliris var samazināt dabīgo rezistenci pret infekcijām, sevišķi pret noteiktiem mikroorganismiem, kas izraisa meningokoku infekciju (smaga smadzeņu apvalka infekcija un sepse) un citas *Neisseria* infekcijas, tostarp diseminēta gonoreja.

Konsultējieties ar savu ārstu, pirms Jūs lietojat Soliris, lai noteikti saņemtu vakcināciju pret *Neisseria meningitidis*, mikroorganismu, kas izraisa meningokoku infekciju, vismaz 2 nedēļas pirms ārstēšanas uzsākšanas, vai lai Jūs saņemtu antibiotikas infekcijas riska mazināšanai vismaz 2 nedēļas pēc vakcinācijas. Pārliecinieties, vai Jūsu pašreizējā vakcinācija pret meningokoku infekciju vēl ir derīga. Jums ir arī jāzina, ka vakcinācija var nepasargāt no šī infekcijas tipa. Jūsu ārsts var uzskatīt, ka atbilstoši valstī apstiprinātajiem ieteikumiem nepieciešami papildu pasākumi, lai novērstu infekciju.

Ja esat pakļauts gonorejas riskam, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Meningokoku infekcijas simptomi

Tā kā ir svarīgi pacientiem, kas tiek ārstēti ar Soliris, ātri identificēt un ārstēt noteiktus infekcijas tipus, Jums izsniegs karti, kas jānēsā līdzī un kurā uzskaitīti specifiski simptomi, kas liecina par slimības sākšanos. Šī karte saucas "Pacienta drošības karte".

Jums nekavējoties jāziņo savam ārstam, ja Jums ir kāds no šiem simptomiem:

- galvassāpes ar sliktu dūšu vai vemšanu;
- galvassāpes ar stīvu kaklu vai stīvu muguru;
- drudzis;
- izsitumi;
- dezorientācija;
- stipras muskuļu sāpes vienlaikus ar gripai līdzīgiem simptomiem;
- jutība pret gaismu.

Meningokoku infekcijas ārstēšana ceļojuma laikā

Ja Jūs ceļojat uz attālu reģionu, kur Jūs nevarēsiet vērsties pie sava ārsta vai kurā Jūs kādu laiku nevarēsiet saņemt medicīnisku palīdzību, Jūsu ārsts, kā profilakses līdzekli, var izrakstīt recepti antibiotikai, kas darbojas pret *Neisseria meningitidis*, kura Jums ir jātur pie sevis. Ja Jums ir kāds no iepriekš minētajiem simptomiem, Jums ir jālieto antibiotikas atbilstoši norādījumiem. Jums ir jāatceras, ka jāvērsas pie ārsta, cik ātri vien iespējams, pat, ja Jūs pēc antibiotiku lietošanas jūtaties labāk.

Infekcijas

Ja Jums ir kāda infekcija, informējiet par to savu ārstu, pirms uzsākat lietot Soliris.

Alerģiskas reakcijas

Soliris satur olbaltumvielu, un olbaltumvielas var dažiem cilvēkiem izraisīt alerģiskas reakcijas.

Bērni un pusaudži

Pacienti, kas jaunāki par 18 gadiem, jāvakcinē pret *Haemophilus influenzae* un pneimokoku infekcijām.

Gados vecāki cilvēki

Ārstējot pacientus, kas sasnieguši 65 gadu vecumu, nav jāievēro īpaši piesardzības pasākumi.

Citas zāles un Soliris

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm, kam var iestāties grūtniecība, jāapsver efektīvas kontracepcijas metodes lietošana ārstēšanas laikā un līdz 5 mēnešus pēc ārstēšanas.

Grūtniecība/barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Soliris neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Soliris satur nātriju

Pēc atšķaidīšanas ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām maksimālā šo zāļu deva 240 ml satur 0,88 g nātrija (galvenā pārtikā lietojamās/vārāmās sāls sastāvdaļa). Tas ir līdzvērtīgi 44% ieteicamās maksimālās ar uzturu uzņemtās nātrija dienas devas pieaugušajiem. Tas jāņem vērā, ja Jums ir noteikta diēta ar kontrolētu nātrija saturu.

Pēc atšķaidīšanas ar nātrija hlorīda 4,5 mg/ml (0,45%) šķīdumu injekcijām maksimālā šo zāļu deva 240 ml satur 0,67g nātrija (galvenā pārtikā lietojamās/vārāmās sāls sastāvdaļa). Tas ir līdzvērtīgi 33,5% ieteicamās maksimālās ar uzturu uzņemtās nātrija dienas devas pieaugušajiem. Tas jāņem vērā, ja Jums ir noteikta diēta ar kontrolētu nātrija saturu.

Soliris satur polisorbātu

Šīs zāles satur 6,6 mg polisorbāta 80 katrā flakonā (30 ml flakons), kas ir līdzvērtīgi 0,66 mg/kg vai mazāk, lietojot maksimālo devu pieaugušajiem un pediatriiskajiem pacientiem, kuru ķermeņa masa pārsniedz 10 kg, un līdzvērtīgi 1,32 mg/kg vai mazāk, lietojot maksimālo devu pediatriiskajiem pacientiem ar ķermeņa masu no 5 līdz <10 kg. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pastāstiet ārstam, ja Jums/Jūsu bērnam ir alerģija.

3. Kā lietot Soliris

Vismaz 2 nedēļas pirms Jūs sākt ārstēt ar Soliris, Jūsu ārsts Jums ievadīs vakcīnu pret meningokoku infekciju, ja tā Jums nav jau ievadīta agrāk vai ja Jūsu vakcīnas aizsardzības laiks ir beidzies. Ja Jūsu bērns nav sasniedzis vakcinēšanas vecumu vai ja Jūs vismaz 2 nedēļas pirms Soliris terapijas

uzsākšanas neesat saņēmis vakcīnu, Jūsu ārsts nozīmēs Jums antibiotiku lietošanu, lai mazinātu infekcijas risku, kamēr paies 2 nedēļas pēc vakcinācijas.

Ārsts nozīmēs vakcīnu Jūsu bērnam, kas jaunāks par 18 gadiem pret *Haemophilus influenzae* un pneimokoku infekcijām, ievērojot vietējās vakcinācijas rekomendācijas atbilstoši vecuma grupai.

Pareizas lietošanas norādījumi

Ārstēšanu veiks Jūsu ārsts vai cits veselības aprūpes darbinieks, atšķaidītu Soliris flakona saturu ievadot infūzijas veidā no infūzijas maisa pa caurulīti tieši kādā no vēnām. Ieteicams Jūsu ārstēšanas sākumu, kas tiek saukts par sākuma fāzi, turpināt 4 nedēļas, pēc tam pāriet uz uzturošo fāzi.

Ja Jūs lietojat šīs zāles PNH ārstēšanai

Pieaugušajiem

- **Sākuma fāze**
Pirmās četras nedēļas katru nedēļu ārsts Jums ievadīs vēnā atšķaidītu Soliris infūziju. Katrā infūzijā būs 600 mg liela deva (2 flakoni pa 30 ml) un tā ilgs aptuveni 25 – 45 minūtes (35 minūtes ± 10 minūtes).
- **Uzturošā fāze**
 - Piekto nedēļā ārsts ievadīs intravenozā infūzijā 900 mg lielu (3 flakonus pa 30 ml) atšķaidītu Soliris devu 25 – 45 minūšu (35 minūtes ± 10 minūtes) laikā.
 - Pēc piektās nedēļas sekos ilgstoša ārstēšana: ārsts ik pēc divām nedēļām ievadīs 900 mg lielu atšķaidītu Soliris devu.

Ja Jūs lietojat šīs zāles aHUS, refraktāras gMG vai NMOSD ārstēšanai

Pieaugušajiem

- **Sākuma fāze**
Pirmās četras nedēļas katru nedēļu ārsts Jums ievadīs vēnā atšķaidītu Soliris infūziju. Katrā infūzijā būs 900 mg liela deva (3 flakoni pa 30 ml) un tā ilgs aptuveni 25 – 45 minūtes (35 minūtes ± 10 minūtes).
- **Uzturošā fāze**
 - Piekto nedēļā ārsts ievadīs intravenozā infūzijā 1200 mg lielu (4 flakoni pa 30 ml) atšķaidītu Soliris devu 25 – 45 minūšu (35 minūtes ± 10 minūtes) laikā.
 - Pēc piektās nedēļas sekos ilgstoša ārstēšana: ārsts ik pēc divām nedēļām ievadīs 1200 mg lielu atšķaidītu Soliris devu.

Bērņus un pusaudžus, kam ir PNH, aHUS vai refraktāra gMG un kuru ķermeņa masa ir vismaz 40 kg, ārstē ar pieaugušajiem noteikto devu.

Bērniem un pusaudžiem, kam ir PNH, aHUS vai refraktāra gMG un kas ir vieglāki par 40 kg, atbilstoši ķermeņa masai nepieciešama mazāka deva. Ārsts to aprēķinās.

Bērniem un pusaudžiem ar PNH vai aHUS vecumā līdz 18 gadiem

Pacienta ķermeņa masa	Sākuma fāze	Uzturošā fāze
30 – <40 kg	600 mg nedēļā pirmās 2 nedēļas	900 mg 3. nedēļā, tad 900 mg katru 2. nedēļu
20 – <30 kg	600 mg nedēļā pirmās 2 nedēļas	600 mg 3. nedēļā, tad 600 mg katru 2. nedēļu
10 – <20 kg	600 mg vienreizēja deva 1. nedēļā	300 mg 2. nedēļā, tad 300 mg katru 2. nedēļu
5 – <10 kg	300 mg vienreizēja deva 1. nedēļā	300 mg 2. nedēļā, tad 300 mg katru 3. nedēļu

Pacienti, kam veikta plazmas apmaiņa, var saņemt papildu Soliris devas.

Pēc katras infūzijas Jūs uzraudzīs apmēram vienu stundu. Ārsta norādījumi ir rūpīgi jāizpilda.

Ja esat saņēmis Soliris vairāk nekā noteikts

Ja Jums ir aizdomas, ka Jums nejauši ievadīta lielāka Soliris deva nekā parakstītā, lūdzu, konsultējieties ar savu ārstu.

Ja esat aizmirsis par vizīti pie ārsta, lai saņemtu Soliris

Ja Jūs aizmirstat par vizīti, lūdzu, nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu un izlasiet tālāk iedaļu “Ja pārtraucat lietot Soliris”.

Ja pārtraucat lietot Soliris PNH gadījumā

Ārstēšanas ar Soliris pārtraukšana vai izbeigšana var izraisīt PNH simptomu atjaunošanos smagākā formā. Jūsu ārsts apspriedīs ar Jums iespējamās blakusparādības un izskaidros riskus. Jūsu ārsts gribēs turpināt Jūs rūpīgi uzraudzīt vismaz 8 nedēļas.

Risks, kas saistīts ar Soliris lietošanas pārtraukšanu, ietver Jūsu eritrocītu sabrukšanas pastiprināšanos, kas var izraisīt:

- nozīmīgu eritrocītu skaita samazināšanos (anēmiju),
- dezorientāciju un neuzmanību,
- sāpes krūtīs vai stenokardiju,
- kreatinīna līmeņa paaugstināšanos Jūsu serumā (nieru darbības traucējumus),
- trombozi (asins recekļu veidošanos).

Ja Jums ir kāds no šiem simptomiem, vērsieties pie sava ārsta.

Ja pārtraucat lietot Soliris aHUS gadījumā

Ārstēšanas ar Soliris pārtraukšana vai izbeigšana var izraisīt aHUS simptomu atjaunošanos. Jūsu ārsts apspriedīs ar Jums iespējamās blakusparādības un izskaidros riskus. Jūsu ārsts gribēs turpināt Jūs rūpīgi uzraudzīt.

Risks, kas saistīts ar Soliris lietošanas pārtraukšanu, ietver trombocītu iekaisuma pastiprināšanos, kas var izraisīt:

- nozīmīgu trombocītu skaita samazināšanos (trombocitopēnija),
- nozīmīgu pastiprinātu sarkano asins šūnu sairšanu,
- samazinātu urinēšanu (nieru darbības traucējumi),
- paaugstinātu kreatinīna līmeni asinīs (nieru darbības traucējumi),
- dezorientāciju un neuzmanību,
- sāpes krūtīs vai stenokardiju,
- elpas trūkumu vai
- trombozi (asins recekļu veidošanos).

Ja Jums ir kāds no šiem simptomiem, vērsieties pie sava ārsta.

Ja pārtraucat lietot Soliris refraktāras gMG ārstēšanai

Ārstēšanas ar Soliris pārtraukšana vai izbeigšana var izraisīt gMG simptomu atjaunošanos. Pirms Soliris lietošanas izbeigšanas, lūdzu, konsultējieties ar ārstu. Jūsu ārsts apspriedīs ar Jums iespējamās blakusparādības un riskus. Jūsu ārsts gribēs arī turpmāk Jūs rūpīgi uzraudzīt.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam, vai medmāsai.

Ja pārtraucat lietot Soliris NMOSD ārstēšanai

Ārstēšanas ar Soliris pārtraukšana vai izbeigšana var izraisīt NMOSD pasliktināšanos un atkārtošanos. Pirms Soliris lietošanas izbeigšanas, lūdzu, konsultējieties ar ārstu. Jūsu ārsts apspriedīs ar Jums iespējamās blakusparādības un riskus. Jūsu ārsts gribēs arī turpmāk Jūs rūpīgi uzraudzīt.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam, vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Pirms ārstēšanas ar Soliris Jūsu ārsts apspriedīs ar Jums iespējamās blakusparādības un izskaidros risku un ieguvumus.

Visnopietnākā blakusparādība bija meningokoku sepse.

Jums nekavējoties jāziņo savam ārstam, ja Jums rodas kāds no meningokoku infekcijas simptomiem (skatīt 2. punktu, "Brīdinājums par meningokoku un citām *Neisseria* infekcijām").

Ja neesat pārliecināti, ka saprotat, kādas ir tālāk minētās blakusparādības, palūdziet ārstam tās izskaidrot.

Ļoti bieži – var novērot vairāk kā 1 pacientam no 10: galvassāpes.

Bieži – var novērot līdz 1 pacientam no 10:

- plaušu infekcija (pneimoniya), parasta saaukstēšanās (nazofaringīts), urīnizvadsistēmas infekcija (urīnizvadtrakta infekcija);
- zems balto asins šūnu skaits (leikopēnija), samazināts sarkano asins šūnu skaits, kas var padarīt ādu pelēku un var izraisīt vājumu un elpas trūkumu;
- nespēja gulēt;
- reibonis, augsts asinsspiediens;
- augšējo elpošanas ceļu infekcija, klepus, kakla sāpes (sāpes mutes dobumā un rīklē), bronhīts, aukstuma pumpas (*herpes simplex*);
- caureja, vemšana, slikta dūša, vēdersāpes, izsitumi, matu izkrišana (alopēcija), ādas nieze (*pruritus*);
- sāpes locītavās (roku un kāju), sāpes ekstremitātēs (rokās un kājās);
- drudzis (pireksija), drebuļi, noguruma sajūta, gripai līdzīgi simptomi;
- ar infūziju saistīta reakcija.

Retāk – var novērot līdz 1 pacientam no 100:

- smaga infekcija (meningokoku infekcija), sepse, septisks šoks, vīrusu infekcija, apakšējo elpošanas ceļu infekcija, vēdera gripa (gastrointestināla infekcija), cistīts;
- infekcija, sēnīšu infekcija, strutu uzkrāšanās (abscess), ādas infekcijas veids (celulīts), gripa, sinusīts, zobu infekcija (abscess), smaganu infekcija;
- relatīvi neliels trombocītu daudzums asinīs (trombocitopēnija), zems limfocītu – īpašs balto asins šūnu veids – skaits (limfopēnija), savas sirdsdarbības sajušana;
- smaga alerģiska reakcija, kas izraisa apgrūtinātu elpošanu vai reiboni (anafilaktiska reakcija), paaugstināta jutība;
- ēstgribas zudums;
- depresija, nemiers, garastāvokļa maiņas, miega traucējumi;
- tirpšana kādā ķermeņa daļā (parestēzija), trīce, garšas sajūtas traucējumi (disgeizija), ģībonis;
- neskaidra redze;
- zvanīšana ausīs, vertigo;
- pēkšņa un strauja asinsspiediena paaugstināšanās, zems asinsspiediens, karstuma viļņi, vēnu darbības traucējumi;
- aizdusa (apgrūtināta elpošana), deguna asiņošana, aizlikts deguns, rīkles iekaisums, iesnas (rinoreja);
- vēderplēves iekaisums (audi, kas atdala lielāko daļu vēdera orgānu), aizcietējums, diskomforta sajūta vēderā pēc ēšanas (dispepsija), vēdera uzpūšanās;
- nātrene, ādas apsārtums, sausa āda, sarkani vai purpursarkani plankumi zem ādas, pastiprināta svīšana, ādas iekaisums;
- muskuļu krampji, muskuļu sāpes, muguras un kakla sāpes, kaulu sāpes;
- nieru darbības traucējumi, apgrūtināta vai sāpīga urinācija (dizūrija), asinis urīnā;
- spontāna erekcija;

- tūska (edēma), diskomforta sajūta krūtīs, vājuma sajūta (astēnija), sāpes krūtīs, sāpes infūzijas vietā, drebuļi;
- aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās, palielināts proporcionālais sarkano asins šūnu daudzums, samazināts olbaltumvielu daudzums sarkanajās asins šūnās, kas izplata skābekli.

Reti – var novērot līdz 1 pacientam no 1000:

- inficēšanās ar sēnītēm (*Aspergillus* infekcija), locītavu infekcija (bakteriāls artrīts), *Haemophilus* infekcija, impetigo, bakteriāla seksuāli transmisīva slimība (gonoreja);
- ādas audzējs (melanoma), kaulu smadzeņu slimība;
- sarkano asins šūnu saīsināšana (hemolīze), šūnu aglutinācija, izmaiņas asins recēšanā, patoloģiska asins sarecēšana;
- pārmērīga vairogdziedzera aktivitāte (Greivsa slimība);
- patoloģiski sapņi;
- acu kairinājums;
- zilumi;
- neparasti ēdiena atvēršanās no kuņģa, smaganu sāpes;
- ādas un/vai acu baltumu dzelte;
- ādas krāsas izmaiņas;
- mutes muskuļu spazmas, locītavu pietūkums;
- menstruāciju traucējumi;
- neparasta ievadīto zāļu izplūšana no vēnas, neparasta sajūta infūzijas vietā, karstuma sajūta.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Soliris

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakona marķējuma pēc “Der. līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Nesasaldēt.

Oriģinālajā iepakojumā uzglabātus Soliris flakonus no ledusskapja drīkst izņemt **tikai vienu reizi uz laiku, kas nepārsniedz 3 dienas**. Šā perioda beigās zāles var ievietot atpakaļ ledusskapī.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Pēc atšķaidīšanas zāles jāizlieto 24 stundu laikā.

Neizmetiet zāles kanalizācijā. Vaicājjiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Soliris satur

- Aktīvā viela ir ekulizumabs (300 mg/30 ml flakonā, kas atbilst 10 mg/ml).
- Citas sastāvdaļas ir:
 - nātrijs dihidrogēnfosfāts
 - nātrijs hidrogēnfosfāts
 - nātrijs hlorīds

- polisorbāts 80 (augu izcelsmes)
Šķīdinātājs: ūdens injekcijām

Soliris satur nātriju un polisorbātu 80. Skatīt 2. punktu.

Soliris ārējais izskats un iepakojums

Soliris tiek piegādāts kā koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (30 ml vienā flakonā – iepakojumā pa vienam).

Soliris ir dzidrs un bezkrāsains šķīdums.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

Almac Pharma Services
22 Seagoe Industrial Estate
Craigavon BT63 5QD
Lielbritānija

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Alexion Europe SAS
Tel: +353 1 800 882 840

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

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

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta .

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu/>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.

Veselības aprūpes speciālistiem paredzēta lietošanas instrukcija par rīkošanos ar Soliris

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

1- Kā Soliris tiek piegādātas?

Katrs Soliris flakons satur 300 mg aktīvās vielas 30 ml šķīdumā.

2- Pirms ievadīšanas

Sagatavošana un atšķaidīšana ir jāveic saskaņā ar labas prakses noteikumiem, īpaši tas attiecas uz aseptiku.

Soliris jāsatavo ievadīšanai kvalificētam veselības aprūpes speciālistam, lietojot aseptisku tehniku.

- Vizuāli pārbaudiet Soliris šķīdumu uz daļiņu saturu un paliecinieties, vai tam nav mainījusies krāsa.
- No flakona(-iem) sterilā šļircē ievielciat vajadzīgo Soliris daudzumu.
- Pārvielojiet ieteicamo devu infūzijas maisā.
- Atšķaidiet Soliris šķīdumu līdz galīgai koncentrācijai 5 mg/ml (sākotnējā koncentrācija dalīta ar 2), pievienojot infūzijas maisā atbilstošu daudzumu atšķaidītāja. 300 mg devām lietojiet 30 ml Soliris (10 mg/ml) un pievienojiet 30 ml atšķaidītāja. 600 mg devām lietojiet 60 ml Soliris un pievienojiet 60 ml atšķaidītāja. 900 mg devām lietojiet 90 ml Soliris un pievienojiet 90 ml atšķaidītāja. 1200 mg devām lietojiet 120 ml Soliris un pievienojiet 120 ml atšķaidītāja. Galīgais atšķaidītais 5 mg/ml Soliris šķīduma tilpums ir 60 ml (300 mg devām), 120 ml (600 mg devām), 180 ml (900 mg devām) vai 240 ml (1200 mg devām).
- Atšķaidītājs ir nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdums injekcijām, nātrija hlorīda 4,5 mg/ml (0,45%) šķīdums injekcijām vai 5% glikozes ūdens šķīdums.
- Lai nodrošinātu pilnīgu zāļu un atšķaidītāja sajaukšanos, viegli sakratiet infūzijas maisu ar atšķaidīto Soliris šķīdumu.
- Pirms ievadīšanas atšķaidītajam šķīdumam jāļauj sasilt līdz istabas temperatūrai (18°C – 25°C), atstājot to istabas temperatūrā.
- Atšķaidīto šķīdumu nedrīkst sildīt mikroviļņu krāsnī vai ar citu siltuma avotu, izņemot apkārtējo gaisa temperatūru.
- Neizmantojiet daļu zāļu, kura palikusi flakonā, jāiznīcina.
- Atšķaidītu Soliris šķīdumu var uzglabāt temperatūrā 2°C – 8°C ne ilgāk kā 24 stundas pirms ievadīšanas.

3- Ievadīšana

- Neievadīt Soliris kā intravenozu trieciendevu vai bolus injekciju.
- Soliris drīkst ievadīt tikai intravenozas infūzijas veidā.
- Atšķaidītais Soliris šķīdums jāievada intravenozas infūzijas veidā 25 – 45 minūšu (35 minūtes ± 10 minūtes) laikā pieaugušajiem un 1–4 stundu laikā pediatriiskajiem pacientiem, kas ir jaunāki par 18 gadiem, ar dabisku plūsmu, šļirces tipa sūkni vai infūzijas sūkni. Ievadot atšķaidīto Soliris šķīdumu pacientam, nav nepieciešams šķīdumu sargāt no gaismas.

Pacients ir jāuzrauga vienu stundu pēc infūzijas. Ja Soliris ievadīšanas laikā parādās nevēlama reakcija, pēc ārsta uzskatiem infūziju var palēnināt vai apturēt. Ja infūziju palēnina, kopējais infūzijas laiks nedrīkst pārsniegt divas stundas pieaugušajiem un četras stundas pediatriiskajiem pacientiem, kas ir jaunāki par 18 gadiem.

4- Īpaši norādījumi par rīkošanos un glabāšanu

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas. Oriģinālajā iepakojumā uzglabātus Soliris flakonus no ledusskapja drīkst izņemt **tikai vienu reizi uz laiku, kas nepārsniedz 3 dienas**. Šā perioda beigās zāles var ievietot atpakaļ ledusskapī.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakona marķējuma pēc “Der. līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.