

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Soliris 300 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Ekulizumab jest humanizowanym, monoklonalnym przeciwciałem IgG_{2/4κ}, wytwarzanym w linii komórek NS0 techniką rekombinacji DNA.

Jedna fiolka 30 ml zawiera 300 mg ekulizumabu (10 mg/ml).

Po rozcieńczeniu końcowe stężenie roztworu do infuzji wynosi 5 mg/ml.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: sól (5 mmol w fiołce), polisorbat 80 (6,6 mg w fiołce)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Klarowny, bezbarwny roztwór o pH 7,0.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Soliris jest wskazany do stosowania u dorosłych i dzieci z:

- Napadową nocną hemoglobinurią (PNH, ang. paroxysmal nocturnal haemoglobinuria). Dowody klinicznych korzyści wykazano u pacjentów z hemolizą z jednym lub kilkoma objawami klinicznymi wskazującymi na dużą aktywność choroby, niezależnie od wcześniejszych przetoczeń lub bez przetoczeń (patrz punkt 5.1).
- Atypowym zespołem hemolityczno-mocznicowym (aHUS, ang. atypical hemolytic uremic syndrome) (patrz punkt 5.1).
- Oporną na leczenie uogólnioną miastenią rzekomoporażną (gMG, ang. generalized myasthenia gravis) u pacjentów w wieku 6 lat i starszych, z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholinowemu (AChR, ang. acetylcholine receptor) (patrz punkt 5.1).

Produkt leczniczy Soliris jest wskazany do stosowania u dorosłych z:

- Chorobą ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD, ang. neuromyelitis optica spectrum disorder) u pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciw akwaporynie 4 (AQP4, ang. aquaporin-4) w przypadku rzutowego przebiegu choroby (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Soliris musi być podawany przez osobę z fachowego personelu medycznego, pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu pacjentów z zaburzeniami hematologicznymi, zaburzeniami czynności nerek, zaburzeniami nerwowo-mięśniowymi lub zaburzeniami neurozapalnymi.

U pacjentów, którzy dobrze tolerują infuzje podawane w placówce medycznej, można rozważyć podawanie wlewu w warunkach domowych. Decyzję o wykonywaniu infuzji w domu pacjenta należy

podjąć na podstawie oceny i zalecenia lekarza prowadzącego. Infuzje w warunkach domowych powinien prowadzić wykwalifikowany personel medyczny.

Dawkowanie

Napadowa nocna hemoglobinuria (PNH) u osób dorosłych

Schemat dawkowania u dorosłych (w wieku ≥ 18 lat) przy PNH obejmuje 4-tygodniową fazę leczenia początkowego, a następnie fazę leczenia podtrzymującego:

- Faza leczenia początkowego: dawka 600 mg produktu Soliris, podawana w infuzji dożylniej trwającej 25–45 minut (35 minut $\pm$ 10 minut), co tydzień przez pierwsze 4 tygodnie.
- Faza leczenia podtrzymującego: dawka 900 mg produktu Soliris, podawana w infuzji dożylniej trwającej 25–45 minut (35 minut $\pm$ 10 minut) w piątym tygodniu, a następnie dawka 900 mg podawana w infuzji dożylniej trwającej 25–45 minut (35 minut $\pm$ 10 minut) co 14 dni $\pm$ 2 dni (patrz punkt 5.1).

Atypowy zespół hemolityczno–mocznicowy (aHUS), oporna na leczenie uogólniona miastenia rzekomoporażna (gMG) oraz choroba ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD) u osób dorosłych

Schemat dawkowania w aHUS, odpornej na leczenie gMG i NMOSD u dorosłych pacjentów (w wieku ≥ 18 lat) obejmuje czterotygodniową fazę leczenia początkowego, a następnie fazę leczenia podtrzymującego:

- Faza leczenia początkowego: dawka 900 mg produktu Soliris, podawana w infuzji dożylniej trwającej 25–45 minut (35 minut $\pm$ 10 minut), co tydzień przez pierwsze 4 tygodnie.
- Faza leczenia podtrzymującego: dawka 1200 mg produktu Soliris, podawana w infuzji dożylniej trwającej 25–45 minut (35 minut $\pm$ 10 minut) w piątym tygodniu, a następnie dawka 1200 mg podawana w infuzji dożylniej trwającej 25–45 minut (35 minut $\pm$ 10 minut) co 14 dni $\pm$ 2 dni (patrz punkt 5.1).

Oporna na leczenie gMG

Dostępne dane sugerują, że odpowiedź kliniczną uzyskuje się zwykle przed upływem 12 tygodni leczenia z zastosowaniem produktu leczniczego Soliris. Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjenta, u którego brak jest dowodów na występowanie korzyści terapeutycznej po upływie 12 tygodni.

Dzieci i młodzież z PNH, aHUS lub oporną na leczenie gMG

Dzieci i młodzież z PNH, aHUS lub oporną na leczenie gMG o masie ciała ≥ 40 kg są leczone zgodnie z zaleceniami dotyczącymi dawkowania jak w przypadku pacjentów dorosłych.

U dzieci i młodzieży z PNH, aHUS lub oporną na leczenie gMG o masie ciała poniżej 40 kg schemat dawkowania produktu leczniczego Soliris jest następujący:

Masa ciała	Faza leczenia początkowego	Faza leczenia podtrzymującego
Od 30 do <40 kg	600 mg co tydzień przez pierwsze 2 tygodnie	900 mg w 3. tygodniu; następnie 900 mg co 2 tygodnie
Od 20 do <30 kg	600 mg co tydzień przez pierwsze 2 tygodnie	600 mg w 3. tygodniu; następnie 600 mg co 2 tygodnie
Od 10 do <20 kg	600 mg pojedyncza dawka w 1. tygodniu	300 mg w 2. tygodniu; następnie 300 mg co 2 tygodnie
Od 5 do <10 kg	300 mg pojedyncza dawka w 1. tygodniu	300 mg w 2. tygodniu; następnie 300 mg co 3 tygodnie

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania produktu leczniczego Soliris u pacjentów z PNH lub oporną na leczenie gMG o masie ciała poniżej 40 kg. Dawkowanie produktu leczniczego Soliris u

pacjentów pediatrycznych z PNH lub oporną na leczenie gMG o masie ciała poniżej 40 kg jest identyczne jak dawkowanie oparte na masie ciała zalecane w przypadku dzieci i młodzieży z aHUS. Na podstawie dostępnych danych farmakokinetycznych (PK) i farmakodynamicznych (PD) dotyczących pacjentów z aHUS i PNH, leczonych produktem Soliris oczekuje się, że oparty na masie ciała schemat dawkowania u dzieci i młodzieży będzie miał podobny profil skuteczności i bezpieczeństwa co u pacjentów dorosłych. Oczekuje się, że oparty na masie ciała schemat dawkowania u pacjentów z oporną na leczenie gMG o masie ciała poniżej 40 kg, również będzie miał podobny profil skuteczności i bezpieczeństwa co u pacjentów dorosłych.

Uzupełniające podanie produktu Soliris jest konieczne podczas równoczesnego leczenia z zastosowaniem osocza (plazmafereza, wymiana osocza lub infuzja świeżego, mrożonego osocza), zgodnie z poniższym opisem:

Rodzaj leczenia z zastosowaniem osocza	Ostatnia dawka produktu Soliris	Uzupełniająca dawka produktu Soliris przy każdym leczeniu z zastosowaniem osocza	Czas podania uzupełniającej dawki produktu Soliris
Plazmafereza lub wymiana osocza	300 mg	300 mg na każdą sesję plazmaferezy lub wymiany osocza	W ciągu 60 minut po każdej plazmaferezie lub po wymianie osocza
	≥600 mg	600 mg na każdą sesję plazmaferezy lub wymiany osocza	
Infuzja świeżego, mrożonego osocza	≥300 mg	300 mg na każdą infuzję świeżego, mrożonego osocza	60 minut przed infuzją świeżego, mrożonego osocza

Uzupełniająca dawka produktu Soliris jest wymagana w przypadku jednoczesnego leczenia dożylnym preparatem immunoglobulin (IVIg), zgodnie z poniższym opisem (patrz również punkt 4.5):

Ostatnia dawka produktu Soliris	Uzupełniająca dawka produktu Soliris	Czas podania uzupełniającej dawki produktu Soliris
≥900 mg	600 mg na cykl IVIg	Jak najszybciej po cyklu IVIg
≤600 mg	300 mg na cykl IVIg	

Skrót: IVIg = dożylny preparat immunoglobulin

Monitorowanie leczenia

Należy obserwować, czy u pacjentów z aHUS nie występują objawy przedmiotowe i podmiotowe mikroangiopatii zakrzepowej (patrz punkt 4.4 Badania laboratoryjne u pacjentów z aHUS). Zaleca się stosowanie produktu Soliris przez cały okres życia pacjenta, chyba że przerwanie leczenia jest wskazane ze względów klinicznych (patrz punkt 4.4).

Pacjenci w podeszłym wieku

Produkt leczniczy Soliris można podawać pacjentom w wieku 65 lat i starszym. Dostępne dane nie wskazują na to, aby w leczeniu osób w podeszłym wieku konieczne były szczególne środki ostrożności, choć doświadczenie ze stosowaniem produktu Soliris w tej populacji pacjentów jest wciąż ograniczone.

Niewydolność nerek

Nie jest konieczna modyfikacja dawki u pacjentów z niewydolnością nerek (patrz punkt 5.1).

Niewydolność wątroby

Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Soliris u pacjentów z niewydolnością wątroby.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Soliris u dzieci w wieku poniżej 6 lat z oporną na leczenie gMG.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Soliris u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat z NMOSD.

Sposób podawania

Nie należy podawać leku we wstrzyknięciu dożylnym ani w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (*bolus*). Produkt leczniczy Soliris należy podawać jedynie w infuzji dożylniej, zgodnie z poniższym opisem.

Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Rozcieńczony roztwór produktu leczniczego Soliris należy podawać w infuzji dożylniej trwającej 25–45 minut (35 minut $\pm$ 10 minut) w przypadku dorosłych pacjentów oraz 1–4 godzin w przypadku dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, we wlewie grawitacyjnym, za pomocą pompy strzykawkowej lub pompy infuzyjnej. Nie ma konieczności zabezpieczania rozcieńczonego roztworu produktu leczniczego Soliris przed światłem podczas podawania go pacjentowi.

Pacjenta należy obserwować przez godzinę po zakończeniu infuzji dożylniej. W razie wystąpienia działania niepożądanego podczas podawania produktu leczniczego Soliris, infuzję dożylną można spowolnić lub przerwać, w zależności od decyzji lekarza. W przypadku spowolnienia infuzji dożylniej całkowity czas podawania leku nie może przekraczać dwóch godzin u dorosłych oraz czterech godzin u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania infuzji w warunkach domowych są ograniczone. Dlatego zaleca się zastosowanie dodatkowych środków ostrożności, takich jak dostępność do możliwości doraźnego leczenia reakcji na wlew lub reakcji anafilaktycznej. Reakcje na infuzję dożylną opisano w punktach 4.4 i 4.8 ChPL.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na ekulizumab, białka mysie lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Nie należy rozpoczynać leczenia produktem Soliris u pacjentów (patrz punkt 4.4):

- z niewyleczonym zakażeniem *Neisseria meningitidis*,
- którzy nie mają aktualnego szczepienia przeciwko *Neisseria meningitidis* (o ile nie otrzymują zapobiegawczo odpowiednich antybiotyków przez 2 tygodnie po zaszczepieniu).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Nie przypuszcza się, aby produkt leczniczy Soliris miał wpływ na aplastyczną składową niedokrwistości u pacjentów z PNH.

Zakażenia meningokokowe

Ze względu na mechanizm działania, stosowanie produktu leczniczego Soliris zwiększa podatność pacjentów na zakażenie dwoinkami zapalenia opon mózgowych (*Neisseria meningitidis*). Może wystąpić zakażenie meningokokami jakiejkolwiek grupy serologicznej. W celu zmniejszenia ryzyka zakażenia, każdego pacjenta należy zaszczepić przeciwko zakażeniu meningokokami na co najmniej 2

tygodnie przed podaniem produktu Soliris, chyba że ryzyko wynikające z opóźnienia leczenia produktem leczniczego Soliris przeważa nad ryzykiem rozwinięcia się zakażenia meningokokowego. Pacjentom, u których rozpoczęto leczenie produktem leczniczym Soliris wcześniej niż po 2 tygodniach od momentu podania tetrawalentnej szczepionki przeciwko meningokokom, należy podawać zapobiegawczo odpowiedni antybiotyk przez 2 tygodnie od momentu zaszczepienia. W zapobieganiu zakażeniom często występującymi chorobotwórczymi grupami serologicznymi meningokoków zaleca się szczepionki przeciwko grupom serologicznym A, C, Y i W 135. Zalecana jest także szczepionka przeciwko grupie serologicznej B, jeśli jest dostępna. Pacjenci muszą zostać zaszczepieni zgodnie z aktualnymi krajowymi wytycznymi w zakresie stosowania szczepionek.

Szczepienie może powodować dalszą aktywację dopełniacza, co z kolei może, u pacjentów z chorobami związanymi z zaburzeniami układu dopełniacza, w tym z PNH, aHUS, oporną na leczenie gMG i NMOSD, prowadzić do nasilenia objawów przedmiotowych i podmiotowych choroby podstawowej, takich jak hemoliza (PNH), mikroangiopatia zakrzepowa (aHUS), zaostrzenie MG (oporna na leczenie gMG) lub rzut choroby (NMOSD). W związku z tym, po wykonaniu zalecanego szczepienia pacjentów należy uważnie monitorować pod kątem objawów chorobowych.

Szczepienie może nie być wystarczające do uniknięcia zakażenia meningokokowego. Należy zwrócić uwagę na oficjalne zalecenia dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych. U pacjentów leczonych produktem Soliris notowano przypadki ciężkiego lub śmiertelnego zakażenia meningokokowego. Posocznica jest częstą postacią zakażeń meningokokowych u pacjentów leczonych produktem Soliris (patrz punkt 4.8). Każdego pacjenta należy obserwować w celu wykrycia wczesnych objawów zakażenia meningokokami; jeśli podejrzewa się zakażenie, należy niezwłocznie wykonać badania i w razie konieczności zastosować leczenie odpowiednimi antybiotykami. Pacjenta należy poinformować o tych objawach przedmiotowych i podmiotowych, a także o działaniach, jakie należy podjąć w celu niezwłocznego otrzymania pomocy lekarskiej. Lekarz musi przedyskutować z pacjentem korzyści i zagrożenia wynikające ze stosowania produktu leczniczego Soliris i dostarczyć mu broszurę dla pacjenta oraz kartę dla pacjenta dotyczącą bezpieczeństwa stosowania (ich opis można znaleźć w Ulotce dołączonej do opakowania).

Inne zakażenia układowe

Ze względu na mechanizm działania leku, należy zachować ostrożność podczas podawania produktu Soliris pacjentom z czynnymi zakażeniami układowymi. U pacjentów może występować zwiększona podatność na zakażenia, zwłaszcza na infekcje spowodowane przez bakterie z rodzaju *Neisseria* i bakterie otoczkowe. Zgłaszano ciężkie zakażenia gatunkami z rodzaju *Neisseria* (innymi niż *Neisseria meningitidis*), w tym rozsiane zakażenia gonokokowe.

Pacjentom należy udostępnić informacje znajdujące się w Ulotce dołączonej do opakowania w celu zwiększenia ich wiedzy o możliwych ciężkich zakażeniach oraz ich objawach podmiotowych i przedmiotowych. Lekarz powinien poinformować pacjentów o sposobach zapobiegania rzeżączce.

Reakcje na infuzję dożylną

Podanie produktu leczniczego Soliris może wywołać reakcje na infuzję lub odczyny immunologiczne, które mogą powodować alergię lub reakcje nadwrażliwości (w tym reakcje anafilaktyczne).

W badaniach klinicznych u 1 (0,9%) pacjenta z oporną na leczenie gMG wystąpiła reakcja na infuzję dożylną, która spowodowała konieczność przerwania podawania produktu Soliris. U żadnego pacjenta pediatrycznego z PNH, aHUS, oporną na leczenie gMG lub NMOSD nie wystąpiły reakcje na infuzję dożylną, które powodowałyby konieczność przerwania podawania produktu Soliris. W przypadku wystąpienia u pacjenta ciężkich reakcji na infuzję dożylną, należy przerwać podawanie produktu Soliris i zastosować odpowiednie leczenie.

Immunogenność

We wszystkich badaniach klinicznych u pacjentów leczonych produktem Soliris niezbyt często obserwowano odpowiedź w postaci przeciwciał. W kontrolowanych placebo badaniach dotyczących

PNH stwierdzano pojawienie się niewielkiej ilości przeciwciał, z częstością (3,4%) zbliżoną do obserwowanej w przypadku placebo (4,8%).

U 3 na 100 (3%) pacjentów z aHUS leczonych produktem Soliris wykryto przeciwciała specyficzne względem produktu Soliris, wykorzystując oznaczenia metodą mostkowania ECL. U 1 na 100 (1%) pacjentów z aHUS stwierdzono słabo dodatni wynik badań na obecność przeciwciał neutralizujących. W kontrolowanym placebo badaniu dotyczącym odpornej na leczenie gMG u żadnego (0/62) z pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Soliris nie stwierdzono odpowiedzi w postaci wytwarzania przeciwciał przeciwciekowych w ciągu 26 tygodni aktywnego leczenia, natomiast w badaniu przedłużonym dotyczącym odpornej na leczenie gMG ogółem u 3 na 117 (2,6%) pacjentów stwierdzono dodatni wynik na obecność przeciwciał przeciwciekowych ADA (ang. *antidrug antibody*, ADA) w czasie dowolnej wizyty po ocenie początkowej. Dodatnie wyniki oznaczeń ADA wydawały się mieć charakter przemijający, gdyż nie obserwowano dodatnich mian w czasie kolejnych wizyt, a u pacjentów tych nie stwierdzono wyników klinicznych sugerujących wpływ dodatnich mian ADA. W kontrolowanym placebo badaniu dotyczącym NMOSD u 2 na 95 (2,1%) pacjentów leczonych produktem Soliris stwierdzono odpowiedź w postaci wytwarzania przeciwciał przeciwciekowych po rozpoczęciu badania. U obu pacjentów wynik badania na obecność przeciwciał neutralizujących był ujemny. Próbkę z dodatnim wynikiem na obecność ADA charakteryzowały się niskim mianem, a wynik dodatni miał charakter przemijający. Nie zaobserwowano korelacji pomiędzy powstawaniem przeciwciał a odpowiedzią kliniczną lub zdarzeniami niepożądanymi.

Szczepienia

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Soliris zaleca się rozpoczęcie immunizacji pacjentów z PNH, aHUS, oporną na leczenie gMG i NMOSD, zgodnie z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi immunizacji. Ponadto każdego pacjenta należy zaszczepić przeciwko zakażeniom meningokokami na co najmniej 2 tygodnie przed podaniem produktu leczniczego Soliris, chyba że ryzyko wynikające z opóźnienia leczenia produktem Soliris przeważa nad ryzykiem rozwinięcia się zakażenia meningokokowego. Pacjentom, u których rozpoczęto leczenie produktem Soliris wcześniej niż po 2 tygodniach od momentu podania tetrawalentnej szczepionki przeciwko meningokokom, należy podawać zapobiegawczo odpowiedni antybiotyk przez 2 tygodnie od momentu zaszczepienia. W zapobieganiu zakażeniom często występującymi chorobotwórczymi grupami serologicznymi meningokoków zaleca się szczepionki przeciwko grupom serologicznym A, C, Y i W 135. Zalecana jest także szczepionka przeciwko grupie serologicznej B, jeśli jest dostępna (patrz: Zakażenia meningokokowe).

Pacjentów w wieku poniżej 18 lat należy zaszczepić przeciwko *Haemophilus influenzae* i przeciwko zakażeniom pneumokokami, przy czym w każdej grupie wiekowej należy ściśle stosować się do krajowych zaleceń dotyczących szczepień.

Szczepienie może powodować dalszą aktywację dopełniacza, co z kolei może, u pacjentów z chorobami związanymi z zaburzeniami układu dopełniacza, w tym z PNH, aHUS, oporną na leczenie gMG i NMOSD, prowadzić do nasilenia objawów przedmiotowych i podmiotowych choroby podstawowej, takich jak hemoliza (PNH), mikroangiopatia zakrzepowa (aHUS), zaostrzenie MG (oporna na leczenie gMG) lub rzut choroby (NMOSD). W związku z tym po wykonaniu zalecanego szczepienia pacjentów należy uważnie monitorować pod kątem objawów chorobowych.

Stosowanie leków przeciwzakrzepowych

Leczenie produktem Soliris nie powinno mieć wpływu na stosowanie leków przeciwzakrzepowych.

Terapie z zastosowaniem leków immunosupresyjnych i inhibitorów esterazy cholinowej

Oporna na leczenie gMG

W przypadku zmniejszenia dawki lub odstawienia leków immunosupresyjnych i inhibitorów esterazy cholinowej konieczne jest ściśle monitorowanie pacjentów pod kątem objawów zaostrzenia choroby.

Choroby ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego

W przypadku zmniejszenia dawki lub odstawienia leków immunosupresyjnych należy ściśle monitorować pacjentów pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych możliwego rzutu NMOSD.

Badania laboratoryjne u pacjentów z PNH

Pacjentów z PNH należy monitorować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych hemolizy wewnątrznaczyniowej, w tym aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH) w surowicy. Podobnie, pacjentów z PNH leczonych produktem Soliris należy monitorować pod kątem hemolizy wewnątrznaczyniowej mierząc aktywność LDH. Może być konieczne skorygowanie dawki w zakresie zalecanego schematu dawkowania co 14 dni $\pm$ 2 dni w fazie leczenia podtrzymującego (minimalny odstęp między dawkami = 12 dni).

Badania laboratoryjne u pacjentów z aHUS

Pacjentów z aHUS leczonych produktem Soliris należy monitorować pod kątem zakrzepowej mikroangiopatii mierząc liczbę płytek krwi, aktywność LDH i stężenie kreatyniny w surowicy. Może być konieczne skorygowanie dawki w zakresie zalecanego schematu dawkowania co 14 dni $\pm$ 2 dni w fazie leczenia podtrzymującego (minimalny odstęp między dawkami = 12 dni).

Przerwanie leczenia u pacjentów z PNH

Należy uważnie obserwować, czy u pacjentów z PNH, którzy przerwą leczenie produktem Soliris, nie występują przedmiotowe i podmiotowe objawy ciężkiej hemolizy wewnątrznaczyniowej. Ciężką hemolizę rozpoznaje się, gdy aktywność LDH w surowicy jest większa niż przed leczeniem i występuje jedno z poniższych zjawisk: bezwzględne zmniejszenie wielkości klonu PNH przekraczające 25% (przy braku rozcieńczenia związanego z przetoczeniem) w ciągu jednego tygodnia lub w czasie krótszym, stężenie hemoglobiny <5 g/dl lub zmniejszenie o >4 g/dl w ciągu tygodnia lub w czasie krótszym, dławica piersiowa, zmiana stanu psychicznego, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy o 50% lub zakrzepica. W celu wykrycia ciężkiej hemolizy i innych reakcji, każdego pacjenta odstawiającego produkt Soliris należy obserwować przez co najmniej 8 tygodni. Jeżeli po odstawieniu produktu Soliris wystąpi ciężka hemoliza, należy rozważyć następujące sposoby postępowania (leczenia): przetoczenie krwi (masy erytrocytarnej) lub transfuzja wymienna, jeżeli odsetek komórek PNH oznaczany metodą cytometrii przepływowej wynosi $>50\%$ wszystkich krwinek czerwonych, podawanie leków przeciwzakrzepowych, stosowanie kortykosteroidów lub ponowne zastosowanie produktu Soliris. W badaniach klinicznych dotyczących PNH 16 pacjentów przerwało leczenie produktem Soliris. Nie zaobserwowano ciężkiej hemolizy.

Przerwanie leczenia u pacjentów z aHUS

Po przerwaniu leczenia produktem Soliris u niektórych pacjentów już po 4 tygodniach i do 127 tygodni obserwowano powikłania w postaci mikroangiopatii zakrzepowej (TMA). Przerwanie leczenia należy rozważać tylko w przypadkach medycznie uzasadnionych.

Podczas badań klinicznych dotyczących aHUS 61 pacjentów (w tym 21 pacjentów pediatrycznych) przerwało leczenie produktem Soliris z medianą okresu obserwacji wynoszącą 24 tygodnie. Po przerwaniu leczenia zaobserwowano 15 powikłań w postaci ciężkiej mikroangiopatii zakrzepowej (TMA) u 12 pacjentów, a 2 powikłania w postaci ciężkiej TMA wystąpiły u dodatkowych 2 pacjentów, u których stosowano zmniejszone dawkowanie produktu leczniczego Soliris, wykraczające poza zarejestrowany schemat dawkowania (patrz punkt 4.2). Powikłania w postaci ciężkiej TMA występowały u pacjentów niezależnie od tego, czy stwierdzono u nich mutację genetyczną, polimorfizm wysokiego ryzyka lub autoprzeciwciała. U tych pacjentów wystąpiły dodatkowe ciężkie powikłania, w tym ciężkie pogorszenie czynności nerek, hospitalizacja związana z chorobą i progresja do schyłkowej niewydolności nerek, wymagającej dializowania. U jednego pacjenta nastąpiła progresja do schyłkowej niewydolności nerek pomimo wznowienia leczenia produktem Soliris po jego odstawieniu.

Należy uważnie obserwować, czy u pacjentów z aHUS, którzy przerwą leczenie produktem Soliris, nie występują przedmiotowe i podmiotowe objawy ciężkiej zakrzepowej mikroangiopatii. Monitorowanie może okazać się niewystarczające dla prognozowania ciężkich mikroangiopatii zakrzepowych lub im zapobiegania u pacjentów z aHUS po przerwaniu leczenia produktem Soliris. Wystąpienie powikłań w postaci ciężkiej mikroangiopatii zakrzepowej po przerwaniu leczenia można stwierdzić na podstawie (i) zmiany jakichkolwiek dwóch lub powtarzającej się zmiany któregoś z następujących parametrów: zmniejszenie liczby płytek krwi o co najmniej 25% w porównaniu do stanu początkowego lub maksymalnej liczby płytek krwi podczas leczenia produktem Soliris, lub zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy o co najmniej 25% w porównaniu do stanu początkowego lub minimum obserwowanego podczas leczenia produktem Soliris; lub zwiększenie aktywności LDH o co najmniej 25% w porównaniu do stanu początkowego lub minimum obserwowanego podczas leczenia produktem Soliris; lub (ii) któregoś z następujących: zmiana stanu psychicznego lub drgawki; dławica piersiowa lub duszności; lub zakrzepica.

Jeżeli po przerwaniu leczenia produktem Soliris wystąpi powikłanie w postaci ciężkiej zakrzepowej mikroangiopatii, należy rozważyć: ponowne zastosowanie leczenia produktem Soliris, podtrzymujące leczenie z zastosowaniem osocza lub odpowiednie dla danego narządu metody podtrzymujące, w tym podtrzymywanie czynności nerek za pomocą dializ, czynności oddechowych za pomocą mechanicznej wentylacji lub podawania leków przeciwzakrzepowych.

Przerwanie leczenia u pacjentów z oporną na leczenie gMG

Stosowanie produktu Soliris w opornej na leczenie gMG badano tylko w warunkach długotrwałego podawania. Pacjentów, którzy przerwą leczenie produktem Soliris, należy uważnie monitorować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych zaostrzenia choroby.

Przerwanie leczenia u pacjentów z NMOSD

Stosowanie produktu Soliris w NMOSD badano tylko w warunkach długotrwałego podawania, a skutki przerwania leczenia produktem Soliris nie zostały opisane. Pacjentów, którzy przerwą leczenie produktem Soliris, należy uważnie monitorować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych możliwego rzutu NMOSD.

Materiały edukacyjne

Każdy lekarz, który zamierza przepisać produkt leczniczy Soliris, musi upewnić się, że zna wytyczne dla lekarzy dotyczące przepisywania. Lekarz musi przedyskutować z pacjentem korzyści i zagrożenia wynikające ze stosowania produktu leczniczego Soliris i dostarczyć mu broszurę dla pacjenta oraz kartę dla pacjenta dotyczącą bezpieczeństwa stosowania.

Należy pouczyć pacjenta, że w razie wystąpienia gorączki, bólu głowy przebiegającego z gorączką i (lub) sztywnością karku lub wrażliwością na światło, należy natychmiast zwrócić się do lekarza, ponieważ objawy te mogą wskazywać na zakażenie meningokokami.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Sód

Po rozcieńczeniu roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań produkt leczniczy zawiera 0,88 g sodu w 240 ml roztworu przy dawce maksymalnej, co odpowiada 44,0% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Po rozcieńczeniu roztworem chlorku sodu 4,5 mg/ml (0,45%) do wstrzykiwań produkt leczniczy zawiera 0,67 g sodu w 240 ml roztworu przy dawce maksymalnej, co odpowiada 33,5% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Polisorbat 80

Ten produkt leczniczy zawiera 6,6 mg polisorbatu 80 w każdej fiołce (fiołka 30 ml), co odpowiada ilości 0,66 mg/kg mc. lub mniejszej przy maksymalnej dawce w przypadku pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży o masie ciała powyżej 10 kg oraz odpowiada ilości 1,32 mg/kg mc. lub mniejszej przy maksymalnej dawce w przypadku dzieci i młodzieży o masie ciała od 5 do <10 kg. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Ze względu na potencjalny hamujący wpływ ekulizumabu na zależną od układu dopełniacza cytotoksyczność rytuksymabu, ekulizumab może zmniejszać spodziewane efekty farmakodynamiczne rytuksymabu.

Wykazano, że wymiana osocza, plazmafereza, infuzja świeżego, mrożonego osocza i leczenie dożylnym preparatem immunoglobulin (IVIg) obniżają stężenie ekulizumabu w surowicy. W takich przypadkach wymagane jest podanie uzupełniającej dawki ekulizumabu. Wytyczne dotyczące jednoczesnego stosowania wymiany osocza, plazmaferezy, infuzji świeżego, mrożonego osocza i IVIg, patrz punkt 4.2.

Jednoczesne stosowanie ekulizumabu z dożylnym preparatem immunoglobulin (IVIg) może obniżyć skuteczność ekulizumabu. Należy ściśle monitorować pacjenta pod kątem obniżonej skuteczności ekulizumabu.

Jednoczesne stosowanie ekulizumabu z blokerami noworodkowego receptora Fc (FcRn, ang. neonatal Fc receptor) może obniżyć ogólnoustrojową ekspozycję i zmniejszać skuteczność ekulizumabu. Należy ściśle monitorować pacjenta pod kątem zmniejszonej skuteczności ekulizumabu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

W celu zapobiegania ciąży u kobiet w wieku rozrodczym należy rozważyć stosowanie odpowiedniej metody antykoncepcji przez co najmniej 5 miesięcy po podaniu ostatniej dawki ekulizumabu.

Ciąża

Brak jest dobrze kontrolowanych badań u kobiet w okresie ciąży leczonych ekulizumabem. Dane dotyczące ograniczonej liczby kobiet w ciąży poddanych ekspozycji na ekulizumab (mniej niż 300 kobiet w ciąży) wskazują na brak podwyższonego ryzyka wystąpienia wad rozwojowych płodu lub toksycznego wpływu na płód bądź noworodka. Wciąż jednak istnieją wątpliwości ze względu na brak dobrze kontrolowanych badań. Dlatego przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia ekulizumabem u kobiet w okresie ciąży zaleca się przeprowadzanie indywidualnej analizy stosunku korzyści do ryzyka. Jeśli stosowanie takiego leczenia w okresie ciąży zostanie uznane za konieczne, zaleca się ściśle monitorowanie matki i płodu zgodnie z lokalnymi wytycznymi.

Nie przeprowadzono badań nad wpływem ekulizumabu na reprodukcję u zwierząt (patrz punkt 5.3).

Ponieważ wiadomo, że ludzkie IgG przenikają przez barierę łożyska, ekulizumab może doprowadzić do zahamowania końcowej aktywacji dopełniacza w krążeniu płodowym. Dlatego produktu leczniczego Soliris nie należy stosować u kobiet w okresie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

Nie należy się spodziewać wpływu na organizm noworodków/dzieci karmionych piersią, ponieważ dostępne ograniczone dane wskazują, że ekulizumab nie przenika do mleka ludzkiego. Jednak ze względu na ograniczenia dostępnych danych należy rozważyć korzyści dla rozwoju i zdrowia dziecka wynikające z karmienia piersią w stosunku do klinicznej potrzeby podawania ekulizumabu matce oraz wszelkich potencjalnych działań niepożądanych u karmionego dziecka wynikających ze stosowania ekulizumabu lub choroby podstawowej matki.

Płodność

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu ekulizumabu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Soliris nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa uzyskano z 33 zakończonych badań klinicznych, które obejmowały 1555 pacjentów poddanych ekspozycji na ekulizumab w populacjach osób z chorobami związanymi z zaburzeniami układu dopełniacza, w tym z PNH, aHUS, oporną na leczenie gMG i NMOSD. Najczęstszym działaniem niepożądanym był ból głowy (występujący głównie w początkowej fazie dawkowania), a najcięższym działaniem niepożądanym było zakażenie meningokokowe.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W Tabeli 1 podano działania niepożądane odnotowane na podstawie spontanicznych zgłoszeń oraz zakończonych badań klinicznych ekulizumabu, w tym dotyczących PNH, aHUS, opornej na leczenie gMG i NMOSD. Działania niepożądane, zgłaszane bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) lub rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$) po podaniu ekulizumabu, są wymienione według klasyfikacji układów i narządów oraz z uwzględnieniem preferowanych terminów. W każdej grupie działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającym się stopniem ciężkości.

Tabela 1. Działania niepożądane odnotowane w badaniach klinicznych ekulizumabu, w tym u pacjentów z PNH, aHUS, oporną na leczenie gMG i NMOSD, jak również działania niepożądane zgłoszone po dopuszczeniu do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		zapalenie płuc, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie nosa i gardła, zakażenie dróg moczowych, opryszczka wargowa	zakażenie meningokokami ^b , posocznica, wstrząs septyczny, zapalenie otrzewnej, zakażenie dolnych dróg oddechowych, zakażenie grzybicze, zakażenia wirusowe, ropień ^a , zapalenie tkanki łącznej, grypa, zakażenia układu pokarmowego, zapalenie pęcherza moczowego, zakażenie, zapalenie zatok, zapalenie dziąseł	zakażenie grzybicze wywołane przez <i>Aspergillus</i> ^c , bakteryjne zapalenie stawów ^c , rzeżączkowe zakażenie układu moczowo-płciowego, zakażenie wywołane przez <i>Haemophilus</i> , liszajec
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)				czerniak złośliwy, zespół mielodysplastyczny
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		leukopenia, niedokrwistość	małopłytkowość, limfopenia	hemoliza*, nieprawidłowy czynnik krzepnięcia, aglutynacja czerwonych krwinek, koagulopatia
Zaburzenia układu immunologicznego			reakcja anafilaktyczna, nadwrażliwość	
Zaburzenia endokrynologiczne				choroba Gravesa
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			osłabione łaknienie	
Zaburzenia psychiczne		bezsenność	depresja, niepokój, zmiany nastroju, zaburzenia snu	niezwykłe sny

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000)
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	zawroty głowy	zaburzenia czucia, drżenia, zaburzenia smaku, omdlenia	
Zaburzenia oka			niewyraźne widzenie	podrażnienie spojówek
Zaburzenia ucha i błędnika			szumy uszne, zawroty głowy	
Zaburzenia serca			kołatanie serca	
Zaburzenia naczyniowe		nadciśnienie	nadciśnienie złośliwe, niedociśnienie, uderzenie gorąca, zaburzenia żyłne	krwiaki
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		kaszel, ból gardła i krtani	duszność, krwawienie z nosa, podrażnienie gardła, przekrwienie błony śluzowej nosa, wodnisty katar	
Zaburzenia żołądka i jelit		biegunka, wymioty, nudności, ból brzucha	zaparcia, niestrawność, wzdęcia brzucha	refluks żołądkowo-przełykowy, bóle dziąseł
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				żółtaczka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wysypka, świąd, łysienie	pokrzywka, rumień, wybroczyny, nadmierna potliwość, suchość skóry, zapalenie skóry	odbarwienie skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		bóle stawów, bóle mięśni, bóle kończyn	kurcze mięśni, bóle kości, bóle pleców, bóle szyi	szczękościsk, obrzęk stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			zaburzenie czynności nerek, bolesne lub utrudnione oddawanie moczu, krwiomocz	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			samoistna erekcja prącia	zaburzenia miesiączkowania

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		gorączka, zmęczenie, dolegliwości grypopodobne	obrzęk, dolegliwości w obrębie klatki piersiowej, astenia, ból w obrębie klatki piersiowej, ból w miejscu infuzji, dreszcze	wynaczynienie, zaburzenia czucia w miejscu infuzji, uczucie gorąca
Badania diagnostyczne			zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej, zwiększona aktywność gamma-glutamylotransferazy, zmniejszenie hematokrytu, zmniejszenie stężenia hemoglobiny	dodatni odczyn Coombsa ^c
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		reakcja związana z infuzją		

Uwzględnione badania: astma (C07-002), aHUS (C08-002, C08-003, C10-003, C10-004), zapalenie skórno-mięśniowe (C99-006), oporna na leczenie gMG (C08-001, ECU-MG-301, ECU-MG-302, ECU-MG-303), choroba ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD) (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), łuszczyca (C99-007), RZS (C01-004, C97-001, C99-001, E01-004, E99-001), STEC-HUS (C11-001), SLE (C97-002). MedDRA wersja 26.1.

*Patrz punkt: Opis wybranych działań niepożądanych.

^a Ropień obejmuje następujące grupy preferowanych terminów: ropień kończyny, ropień okrężnicy, ropień nerki, ropień podskórny, ropień zęba, ropień wątroby, ropień okołoodbytniczy, ropień odbytnicy.

^b Zakażenie meningokokami obejmuje następujące grupy preferowanych terminów: zakażenie meningokokami, posocznica meningokokowa, meningokokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych.

^c Działania niepożądane zgłoszone po wprowadzeniu do obrotu.

Opis wybranych działań niepożądanych

We wszystkich badaniach klinicznych najcięższym działaniem niepożądanym była posocznica meningokokowa, która jest częstą postacią zakażeń meningokokowych u pacjentów leczonych produktem Soliris (patrz punkt 4.4).

Zgłaszano przypadki zakażeń innymi gatunkami z rodzaju *Neisseria*, w tym posocznicę wywołaną przez *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria sicca/subflava*, nieokreślone gatunki z rodzaju *Neisseria*.

Przeciwciała wobec produktu leczniczego Soliris wykryto u 2% pacjentów z PNH, z wykorzystaniem testu ELISA, u 3% pacjentów z aHUS i u 2% pacjentów z NMOSD z wykorzystaniem metody mostkowania ECL. W kontrolowanych placebo badaniach dotyczących opornej na leczenie gMG nie

obserwowano przypadków powstawania przeciwciał przeciwleukowych. Podobnie jak w przypadku wszystkich białek istnieje możliwość działania immunogennego.

Zgłaszane w badaniach klinicznych dotyczących PNH przypadki hemolizy były związane z pominięciem lub opóźnieniem przyjęcia dawki produktu leczniczego Soliris (patrz również punkt 4.4).

Zgłaszane w badaniach klinicznych dotyczących aHUS przypadki powikłań w postaci zakrzepowej mikroangiopatii były związane z pominięciem lub opóźnieniem przyjęcia dawki produktu leczniczego Soliris (patrz również punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Profil bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży z PNH (w wieku od 11 do poniżej 18 lat) włączonych do badania M07-005 dotyczącego populacji pediatrycznej z PNH był podobny do profilu obserwowanego u pacjentów dorosłych z PNH. Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym u dzieci i młodzieży był ból głowy.

U dzieci i młodzieży z aHUS (w wieku od 2 miesięcy do poniżej 18 lat) włączonych do badań C08-002, C08-003, C09-001r oraz C10-003 dotyczących aHUS, profil bezpieczeństwa wydawał się podobny do obserwowanego u pacjentów dorosłych z aHUS. Profil bezpieczeństwa dla różnych podgrup wiekowych dzieci i młodzieży wydaje się być podobny.

U dzieci i młodzieży z oporną na leczenie gMG (w wieku od 12 do poniżej 18 lat), włączonych do badania ECU-MG-303, profil bezpieczeństwa wydawał się podobny do obserwowanego u pacjentów dorosłych z oporną na leczenie gMG.

Pacjenci w podeszłym wieku

Ogółem, nie stwierdzono różnic w zakresie bezpieczeństwa stosowania między pacjentami w podeszłym wieku (≥ 65 lat) a młodszymi pacjentami (< 65 lat) cierpiącymi na oporną na leczenie gMG (patrz punkt 5.1).

Pacjenci z innymi chorobami

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania z innych badań klinicznych

Uzupełniające dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania uzyskano w 12 zakończonych badaniach klinicznych, w których uczestniczyło łącznie 934 pacjentów otrzymujących ekulizumab, w innych populacjach osób z chorobami innymi niż PNH, aHUS, oporna na leczenie gMG lub NMOSD. U jednego niezaszczepionego pacjenta z meningokokowym zapaleniem opon mózgowych rozpoznano idiopatyczną glomerulonefropatię błonową. Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów z chorobami innymi niż PNH, aHUS, oporna na leczenie gMG lub NMOSD były podobne do tych, które zgłaszano u pacjentów z PNH, aHUS, oporną na leczenie gMG lub NMOSD (patrz tabela 1 powyżej). W tych badaniach klinicznych nie zaobserwowano występowania specyficznych działań niepożądanych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania w żadnym z badań klinicznych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory dopełniacza, kod ATC: L04AJ01

Produkt leczniczy Soliris jest rekombinowanym, humanizowanym, monoklonalnym przeciwciałem IgG_{2/4κ}, które wiąże się z ludzkim białkiem C5 dopełniacza i hamuje końcową fazę aktywacji. Przeciwciało Soliris zawiera regiony stałe pochodzenia ludzkiego oraz regiony kodujące cechy komplementarności pochodzące od myszy, wbudowane w obszar ludzkich regionów zmiennych łańcucha lekkiego i ciężkiego. Przeciwciało Soliris składa się z dwóch łańcuchów ciężkich, liczących po 448 aminokwasów oraz dwóch łańcuchów lekkich, liczących po 214 aminokwasów; masa cząsteczkowa wynosi ok. 148 kDa.

Soliris jest wytwarzany w hodowli mysich komórek szpiczakowych (linia komórkowa NS0) i oczyszczany metodą chromatografii powinowactwa i chromatografii jonowymiennej. Proces masowej produkcji substancji leczniczej obejmuje również etapy swoistej inaktywacji i usuwania wirusów.

Mechanizm działania

Ekulizumab, substancja czynna produktu leczniczego Soliris, jest inhibitorem końcowej fazy aktywacji dopełniacza, który w sposób swoisty i z wysokim powinowactwem wiąże się z białkiem C5 dopełniacza, hamując w ten sposób jego rozkład na C5a i C5b i zapobiegając wytwarzaniu końcowego kompleksu dopełniacza C5b-9. Ekulizumab nie wpływa na wcześniejsze etapy aktywacji dopełniacza, które mają zasadnicze znaczenie dla opsonizacji drobnoustrojów i usuwania kompleksów immunologicznych.

U pacjentów z PNH niekontrolowana końcowa faza aktywacji dopełniacza prowadząca do hemolizy wewnątrznaczyniowej wyzwalanej przez dopełniacz jest blokowana przez leczenie produktem Soliris. U większości pacjentów z PNH stężenie ekulizumabu w surowicy wynoszące około 35 mikrogramów/ml wystarcza do zasadniczo całkowitego uniknięcia hemolizy wewnątrznaczyniowej wskutek aktywacji końcowej fazy dopełniacza.

U pacjentów z PNH długotrwałe podawanie produktu leczniczego Soliris powodowało szybkie i trwale zmniejszenie działania hemolitycznego wyzwalanego przez aktywację dopełniacza.

U pacjentów z aHUS niekontrolowana końcowa faza aktywacji dopełniacza prowadząca do wyzwalanej przez dopełniacz zakrzepowej mikroangiopatii jest blokowana w wyniku stosowania produktu leczniczego Soliris.

U wszystkich pacjentów podawanie produktu leczniczego Soliris zgodnie z zaleceniami, powodowało szybkie i trwale zmniejszenie aktywacji końcowej fazy dopełniacza. U wszystkich pacjentów z aHUS stężenie ekulizumabu w surowicy wynoszące około 50-100 mikrogramów/ml jest wystarczające do zasadniczo całkowitego zablokowania aktywacji końcowej fazy dopełniacza.

U pacjentów z aHUS długotrwałe podawanie produktu leczniczego Soliris powodowało szybkie i trwale złagodzenie zakrzepowej mikroangiopatii wyzwalanej przez dopełniacz.

U pacjentów z oporną na leczenie gMG w wyniku niekontrolowanej końcowej fazy aktywacji dopełniacza w płycie nerwowo-mięśniowej (NMJ, ang. neuromuscular junction) dochodzi do lizy zależnej od kompleksu atakującego błonę (MAC, ang. membrane attack complex) oraz stanu zapalnego zależnego od peptydu C5a, co uniemożliwia transmisję nerwowo-mięśniową. Długotrwałe podawanie produktu leczniczego Soliris skutkuje natychmiastowym, całkowitym i utrzymującym się zahamowaniem końcowej fazy aktywacji dopełniacza (stężenie ekulizumabu w surowicy ≥ 116 mikrogramów/ml).

U pacjentów z NMOSD niekontrolowana końcowa faza aktywacji dopełniacza wywołana przez przeciwciała przeciwko AQP4 prowadzi do powstawania stanu zapalnego zależnego od MAC

i C5a, który skutkuje nekrozą astrocytów i zwiększoną przepuszczalnością bariery krew-mózg, a także obumieraniem otaczających oligodendrocytów i neuronów. Długotrwałe podawanie produktu leczniczego Soliris skutkuje natychmiastowym, całkowitym i utrzymującym się zahamowaniem końcowej fazy aktywacji dopełniacza (stężenie ekulizumabu w surowicy ≥ 116 mikrogramów/ml).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Napadowa nocna hemoglobinuria

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Soliris u pacjentów z PNH, z hemolizą, oceniano w 26-tygodniowym badaniu prowadzonym z randomizacją, metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo (C04-001). Leczenie pacjentów z PNH produktem Soliris również prowadzono w 52-tygodniowym badaniu bez grupy kontrolnej (C04-002) i w przedłużonym badaniu długoterminowym (E05-001). Przed otrzymaniem produktu Soliris pacjenci zostali zaszczepieni przeciwko meningokokom. We wszystkich badaniach, dawka ekulizumabu wynosiła 600 mg co 7 dni $\pm$ 2 dni przez 4 tygodnie, następnie 900 mg po 7 dniach $\pm$ 2 dniach, a następnie 900 mg co 14 dni $\pm$ 2 dni przez cały czas trwania badania. Produkt leczniczy Soliris podawano w infuzji dożylniej przez 25–45 minut (35 minut $\pm$ 10 minut). Rozpoczęto również nieinterwencyjny rejestr obserwacyjny pacjentów z PNH (M07-001) w celu scharakteryzowania naturalnego przebiegu PNH u nieleczonych pacjentów oraz wyników klinicznych podczas leczenia produktem leczniczym Soliris.

W badaniu C04-001 (TRIUMPH) do grupy leczonej produktem Soliris ($n=43$) lub placebo ($n=44$) losowo przypisano pacjentów z PNH po co najmniej 4 przetoczeniach w poprzedzających 12 miesiącach, z co najmniej 10% komórek PNH w cytometrii przepływowej i z liczbą płytek krwi co najmniej 100 000/mikrolitr. Przed randomizacją, wszystkich pacjentów poddano wstępnej obserwacji w celu potwierdzenia konieczności przetaczania masy erytrocytarnej i ustalenia stężenia hemoglobiny („wartość odniesienia”), określającego stabilizację stężenia hemoglobiny i skuteczność przetoczenia. Wartość odniesienia hemoglobiny była mniejsza lub równa 9 g/dl u pacjentów z objawami podmiotowymi i mniejsza lub równa 7 g/dl u pacjentów bez objawów. Pierwszorzędownymi punktami końcowymi oceny skuteczności były stabilizacja poziomu hemoglobiny (stężenie hemoglobiny utrzymało się powyżej wartości odniesienia, bez konieczności przetoczenia masy erytrocytarnej przez cały okres 26 tygodni) oraz konieczność wykonania transfuzji. Istotne drugorzędowe punkty końcowe obejmowały zmęczenie i jakość życia zależną od zdrowia. Monitorowanie hemolizy polegało głównie na oznaczaniu aktywności LDH w surowicy, a odsetek erytrocytów w PNH monitorowano metodą cytometrii przepływowej. Pacjenci przyjmujący na początku badania leki przeciwzakrzepowe i kortykosteroidy o działaniu ogólnym, kontynuowali stosowanie tych leków. Główne początkowe cechy charakterystyczne pacjentów były zrównoważone (patrz Tabela 2).

W badaniu C04-002 (SHEPHERD) bez grupy kontrolnej, pacjenci z PNH, u których wykonano co najmniej jedno przetoczenie w ostatnich 24 miesiącach, z liczbą płytek co najmniej 30 000/mikrolitr, otrzymywali produkt leczniczy Soliris przez okres 52 tygodni. Jednocześnie stosowano leki przeciwzakrzepowe u 63% pacjentów oraz ogólnie działające kortykosteroidy u 40% pacjentów. Charakterystykę początkową przedstawiono w Tabeli 2.

Tabela 2. Dane demograficzne i charakterystyka pacjentów w badaniach C04-001 i C04-002

Parametr	C04-001		C04-002
	Placebo $n = 44$	Soliris $n = 43$	Soliris $n = 97$
Średni wiek (SD)	38,4 (13,4)	42,1 (15,5)	41,1 (14,4)
Płeć - kobiety (%)	29 (65,9)	23 (53,5)	49 (50,5)
Niedokrwistość aplastyczna lub MDS w wywiadzie (%)	12 (27,3)	8 (18,7)	29 (29,9)
Jednoczesne stosowanie leków przeciwzakrzepowych (%)	20 (45,5)	24 (55,8)	59 (61)

Parametr	C04-001		C04-002
	Placebo n = 44	Soliris n = 43	Soliris n = 97
Jednoczesne stosowanie steroidów lub leków immunosupresyjnych (%)	16 (36,4)	14 (32,6)	46 (47,4)
Przerwanie leczenia	10	2	1
Przetoczenia masy erytrocytarnej w okresie ostatnich 12 miesięcy [mediana (Q1,Q3)]	17,0 (13,5, 25,0)	18,0 (12,0, 24,0)	8,0 (4,0, 24,0)
Średnie stężenie Hb (g/dl) w punkcie odniesienia (SD)	7,7 (0,75)	7,8 (0,79)	Brak danych
Aktywność LDH przed leczeniem (mediana, j./l)	2 234,5	2 032,0	2 051,0
Stężenie wolnej hemoglobiny na początku badania (mediana, mg/dl)	46,2	40,5	34,9

U uczestników badania TRIUMPH leczonych produktem Soliris doszło do znamiennego zmniejszenia ($p < 0,001$) hemolizy, a w rezultacie do zmniejszenia nasilenia niedokrwistości, na co wskazywała poprawa stabilizacji poziomu hemoglobiny oraz zmniejszenia konieczności przetaczania masy erytrocytarnej w porównaniu z pacjentami, którym podawano placebo (patrz tabela 3). Działania te obserwowano w każdej z trzech grup pacjentów wyróżnionych w zależności od przetoczeń masy erytrocytarnej przed badaniem (4–14 jednostek; 15–25 jednostek; >25 jednostek). Po 3 tygodniach leczenia produktem Soliris pacjenci zgłaszali zmniejszenie zmęczenia i poprawę zależnej od zdrowia jakości życia. Ze względu na wielkość próby i czas trwania badania, nie można było określić wpływu produktu Soliris na incydenty zakrzepowe. Badanie SHEPHERD ukończyło 96 z 97 pacjentów zakwalifikowanych do badania (jeden pacjent zmarł wskutek incydentu zakrzepowego). Zmniejszenie nasilenia hemolizy wewnątrznaczyniowej, określane na podstawie aktywności LDH w surowicy, utrzymało się podczas leczenia, dzięki czemu pacjenci częściej unikali przetoczeń, mniejsza była konieczność przetaczania masy erytrocytarnej i występowało mniejsze zmęczenie. Patrz Tabela 3.

Tabela 3. Wyniki oceny skuteczności w badaniach C04-001 i C04-002

	C04-001			C04-002*	
	Placebo n = 44	Soliris n = 43	Wartość p	Soliris n = 97	Wartość p
Odsetek pacjentów ze stabilnym stężeniem hemoglobiny pod koniec badania	0	49	<0,001	brak danych	
Przetoczenie masy erytrocytarnej w czasie leczenia (mediana)	10	0	<0,001	0	<0,001
Unikanie przetoczeń w czasie leczenia (%)	0	51	<0,001	51	<0,001
Aktywność LDH pod koniec badania (mediana, U/l)	2167	239	<0,001	269	<0,001
AUC dla LDH pod koniec badania (mediana, U/l × dzień)	411 822	58 587	<0,001	-632 264	<0,001
Stężenie wolnej hemoglobiny pod koniec badania (mediana, mg/dl)	62	5	<0,001	5	<0,001
Zmęczenie w skali FACIT (wielkość efektu)		1,12	<0,001	1,14	<0,001

* Wyniki badania C04-002 odnoszą się do porównania stanu sprzed leczenia i po jego zakończeniu.

Spośród 195 pacjentów, którzy brali udział w badaniach C04-001, C04-002 i innych badaniach początkowych, pacjenci z PNH otrzymujący produkt leczniczy Soliris zostali zakwalifikowani do

długoterminowego badania przedłużonego (E05-001). U wszystkich pacjentów zmniejszenie hemolizy wewnątrznaczyniowej utrzymało się w ciągu łącznego czasu ekspozycji na produkt Soliris, wynoszącego od 10 do 54 miesięcy. W czasie leczenia produktem Soliris stwierdzono mniej incydentów zakrzepowych w porównaniu z identycznym okresem przed leczeniem. Wynik ten uzyskano jednakże w badaniach prowadzonych bez grupy kontrolnej.

Rejestr PNH (M07-001) wykorzystano do oceny skuteczności produktu leczniczego Soliris u pacjentów z PNH bez przetoczeń czerwonych krwinek w wywiadzie. U tych pacjentów występowała duża aktywność choroby wskazywana przez podwyższoną hemolizę ($LDH \geq 1,5 \times GGN$) oraz obecność jednego lub kilku powiązanych objawów klinicznych, takich jak: zmęczenie, hemoglobinuria, ból brzucha, duszność, niedokrwistość (hemoglobina <100 g/l), poważne niepożądane zdarzenie naczyniowe (w tym zakrzepica), dysfagia lub zaburzenia erekcji.

W rejestrze PNH obserwowano, że u pacjentów leczonych produktem Soliris występowało zmniejszenie nasilenia hemolizy i powiązanych objawów. Po 6 miesiącach u pacjentów leczonych produktem Soliris bez przetoczeń czerwonych krwinek w wywiadzie obserwowano znaczne ($p < 0,001$) zmniejszenie aktywności LDH (mediana LDH wynosiła 305 U/l; Tabela 4). Ponadto u 74% pacjentów bez przetoczeń w wywiadzie, leczonych tym produktem leczniczym, nastąpiła klinicznie istotna poprawa w zakresie skali zmęczenia w ocenie czynnościowej leczenia chorób przewlekłych FACIT (tj. zwiększenie o 4 punkty lub więcej) oraz u 84% pacjentów – w zakresie skali Europejskiej Organizacji Badań i Leczenia Nowotworów EORTC (tj. zmniejszenie o 10 punktów lub więcej).

Tabela 4. Wyniki oceny skuteczności (aktywność LDH i skala zmęczenia FACIT) u pacjentów z PNH bez przetoczeń w wywiadzie w badaniu M07-001

M07-001	
Parametr	Pacjenci otrzymujący produkt Soliris Bez przetoczeń
Aktywność LDH na początku badania (mediana, U/l)	N=43 1447
Aktywność LDH po 6 miesiącach (mediana, U/l)	N=36 305
Wynik na skali zmęczenia FACIT na początku badania (mediana)	N=25 32
Wynik na skali zmęczenia FACIT po ostatniej dostępnej ocenie (mediana)	N=31 44

Zmęczenie w skali FACIT jest mierzone w skali 0-52. Im mniejsze jest odczuwane zmęczenie, tym wyższe wartości na skali

Atypowy zespół hemolityczno–mocznicowy

Do oceny skuteczności produktu Soliris w leczeniu aHUS wykorzystano dane pochodzące od 100 pacjentów biorących udział w czterech kontrolowanych prospektywnych badaniach: trzech obejmujących dorosłych pacjentów i młodzież (C08-002A/B, C08-003A/B, C10-004) i jednym, obejmującym dzieci i młodzież (C10-003) oraz od 30 pacjentów biorących udział w jednym badaniu retrospektywnym (C09-001r).

Badanie C08-002A/B było prospektywnym, kontrolowanym, otwartym badaniem, którym objęto pacjentów we wczesnej fazie aHUS z następującymi klinicznymi objawami zakrzepowej mikroangiopatii: liczba płytek krwi $\leq 150 \times 10^9/l$, pomimo leczenia z zastosowaniem osocza, oraz z aktywnością LDH i stężeniem kreatyniny w osoczu powyżej górnej granicy normy. Badanie C08-003A/B było prospektywnym, kontrolowanym, otwartym badaniem, którym objęto pacjentów z dłuższym przebiegiem aHUS, u których nie stwierdzono klinicznych objawów zakrzepowej

mikroangiopatii, którzy otrzymywali dłuższe leczenie z zastosowaniem osocza (co najmniej 1 zabieg z zastosowaniem osocza co 2 tygodnie i nie więcej niż 3 zabiegi z zastosowaniem osocza tygodniowo, przez co najmniej 8 tygodni przed podaniem pierwszej dawki). W obu badaniach prospektywnych pacjenci byli leczeni produktem Soliris przez 26 tygodni i większość pacjentów została zakwalifikowana do długoterminowego, otwartego badania przedłużonego. U wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do obu badań prospektywnych aktywność ADAMTS-13 wynosiła powyżej 5%.

Pacjenci byli zaszczepieni przeciwko meningokokom przed przyjęciem produktu leczniczego Soliris lub byli poddawani odpowiedniej profilaktycznej antybiotykoterapii do 2 tygodni po zaszczepieniu. We wszystkich badaniach dawka produktu Soliris u dorosłych i młodzieży z aHUS wynosiła 900 mg co 7 dni $\pm$ 2 dni przez 4 tygodnie, następnie 1200 mg 7 dni $\pm$ 2 dni później, po czym 1200 mg co 14 dni $\pm$ 2 dni przez czas trwania badania. Produkt leczniczy Soliris był podawany w postaci infuzji dożylną trwającej 35 minut. Schemat dawkowania dla dzieci i młodzieży o masie ciała mniejszej niż 40 kg został określony na podstawie symulacji farmakokinetycznej, która umożliwiła określenie zalecanej dawki i schematu jej podawania na podstawie masy ciała (patrz punkt 4.2).

Pierwszorzędowe punkty końcowe obejmowały zmianę liczby płytek krwi w stosunku do wartości początkowej w badaniu C08-002A/B oraz brak zdarzeń w postaci zakrzepowej mikroangiopatii w badaniu C08-003A/B. Dodatkowe punkty końcowe obejmowały: odsetek interwencji w przypadkach zakrzepowej mikroangiopatii, normalizację parametrów hematologicznych, pełną odpowiedź na leczenie zakrzepowej mikroangiopatii, zmiany aktywności LDH, czynność nerek i jakość życia. Brak zdarzeń w postaci zakrzepowej mikroangiopatii został zdefiniowany jako brak przez okres co najmniej 12 tygodni: zmniejszenia liczby płytek krwi o $>25\%$ w stosunku do poziomu początkowego, leczenia z zastosowaniem osocza lub nowych dializ. Interwencje w przypadkach zakrzepowej mikroangiopatii zostały zdefiniowane jako leczenie z zastosowaniem osocza lub nowe dializy. Normalizacja hematologiczna została zdefiniowana jako normalizacja liczby płytek krwi i aktywności LDH utrzymująca się w ≥ 2 kolejnych pomiarach, w okresie ≥ 4 tygodni. Pełną odpowiedź na leczenie zakrzepowej mikroangiopatii zdefiniowano jako normalizację hematologiczną oraz zmniejszenie o $\geq 25\%$ stężenia kreatyniny w osoczu, utrzymujące się w ≥ 2 kolejnych pomiarach, w okresie ≥ 4 tygodni.

Początkowe charakterystyki przedstawiono w Tabeli 5.

Tabela 5. Dane demograficzne i charakterystyka pacjentów w badaniach C08-002A/B oraz C08-003A/B

Parametr	C08-002A/B	C08-003A/B
	Soliris n = 17	Soliris n = 20
Czas między rozpoznaniem a badaniem przesiewowym w miesiącach, mediana (min., maks.)	10 (0,26, 236)	48 (0,66, 286)
Czas między aktualnym zdarzeniem klinicznym zakrzepowej mikroangiopatii a badaniem przesiewowym w miesiącach, mediana (min., maks.)	<1 (<1; 4)	9 (1, 45)
Liczba zabiegów z zastosowaniem osocza w czasie ostatniego zdarzenia klinicznego zakrzepowej mikroangiopatii, mediana (min., maks.)	17 (2, 37)	62 (20, 230)
Liczba zabiegów z zastosowaniem osocza w ciągu 7 dni przed zastosowaniem pierwszej dawki ekulizumabu, mediana (min., maks.)	6 (0, 7)	2 (1, 3)
Początkowa liczba płytek krwi ($\times 10^9/l$), średnia (SD)	109 (32)	228 (78)
Początkowa aktywność LDH (U/l), średnia (SD)	323 (138)	223 (70)
Pacjenci bez zidentyfikowanej mutacji, n (%)	4 (24)	6 (30)

W badaniu C08-002 A/B dotyczącym aHUS pacjenci byli leczeni produktem Soliris przez przynajmniej 26 tygodni. Po zakończeniu wstępnego, 26-tygodniowego okresu leczenia większość pacjentów w dalszym ciągu otrzymywała produkt Soliris, gdyż została zakwalifikowana do badania przedłużonego. W badaniu C08-002A/B dotyczącym aHUS mediana okresu leczenia produktem Soliris wynosiła około 100 tygodni (zakres od 2 do 145 tygodni).

Po rozpoczęciu leczenia produktem Soliris obserwowano zmniejszenie aktywności końcowej fazy dopełniacza oraz istotne zwiększenie liczby płytek krwi w stosunku do poziomu początkowego. Zmniejszenie aktywności końcowej fazy dopełniacza obserwowano u wszystkich pacjentów po rozpoczęciu leczenia produktem Soliris. W tabeli 6 znajduje się podsumowanie wyników dotyczących skuteczności dla badania C08-002A/B dotyczącego aHUS. Wartości wszystkich punktów końcowych dotyczących skuteczności zwiększyły się lub utrzymały się na tym samym poziomie w ciągu 2 lat leczenia. Pełna odpowiedź na leczenie zakrzepowej mikroangiopatii została uzyskana u wszystkich pacjentów reagujących na leczenie. W przypadku leczenia trwającego przez okres dłuższy niż 26 tygodni, u dwóch kolejnych pacjentów wystąpiła i utrzymała się pełna odpowiedź na leczenie zakrzepowej mikroangiopatii dzięki normalizacji LDH (1 pacjent) oraz zmniejszeniu stężenia kreatyniny w osoczu (2 pacjentów).

Czynność nerek, jak stwierdzono na podstawie pomiaru eGFR, poprawiła się i utrzymała podczas leczenia produktem Soliris. Czterech z pięciu pacjentów, u których konieczne było przeprowadzanie dializ na początku badania, nie kontynuowało dializ w trakcie leczenia produktem Soliris. U jednego pacjenta zaistniała konieczność przeprowadzania dializ. Pacjenci zgłaszali poprawę jakości życia związanej ze stanem zdrowia (QoL, ang. *Quality of Life*).

W badaniu C08-002A/B dotyczącym aHUS odpowiedź na leczenie produktem Soliris była podobna u pacjentów zarówno ze zidentyfikowaną mutacją w genach kodujących białka związane z regulacją aktywacji dopełniacza, jak i bez niej.

W badaniu C08-003A/B dotyczącym aHUS pacjenci byli leczeni produktem Soliris przez co najmniej 26 tygodni. Po zakończeniu wstępnego, 26-tygodniowego okresu leczenia, większość pacjentów w dalszym ciągu otrzymywała produkt Soliris, gdyż została zakwalifikowana do badania przedłużonego. W badaniu C08-003A/B mediana okresu leczenia produktem Soliris wynosiła około 114 tygodni (zakres od 26 do 129 tygodni). W tabeli 6 znajduje się podsumowanie wyników dotyczących skuteczności dla badania C08-003A/B dotyczącego aHUS.

W badaniu C08-003A/B dotyczącym aHUS, odpowiedź na leczenie produktem Soliris była podobna u pacjentów zarówno ze zidentyfikowaną mutacją w genach kodujących białka związane z regulacją aktywacji dopełniacza, jak i bez niej. Zmniejszenie aktywności końcowej fazy dopełniacza obserwowano u wszystkich pacjentów po rozpoczęciu leczenia produktem Soliris. Wartości wszystkich punktów końcowych dotyczących skuteczności zwiększyły się lub utrzymały się na tym samym poziomie w ciągu 2 lat leczenia. Pełna odpowiedź na leczenie zakrzepowej mikroangiopatii została uzyskana przez wszystkich pacjentów reagujących na leczenie. W przypadku leczenia trwającego przez okres dłuższy niż 26 tygodni, u sześciu kolejnych pacjentów wystąpiła i utrzymała się pełna odpowiedź na leczenie zakrzepowej mikroangiopatii dzięki zmniejszeniu stężenia kreatyniny w osoczu. U żadnego z pacjentów nie było konieczne przeprowadzanie dializ podczas leczenia produktem Soliris. Czynność nerek, oceniona na podstawie mediany eGFR, poprawiła się podczas leczenia produktem Soliris.

Tabela 6. Wyniki oceny skuteczności w badaniach prospektywnych dotyczących aHUS: C08-002A/B i C08-003A/B

	C08-002A/B n=17		C08-003A/B n=20	
	Po 26 tygodniach	Po 2 latach ¹	Po 26 tygodniach	Po 2 latach ¹
Normalizacja liczby płytek Wszyscy pacjenci, n (%) (przedział ufności 95%) Pacjenci z nieprawidłowym poziomem początkowym; n/n (%)	14 (82) (57-96) 13/15 (87)	15 (88) (64-99) 13/15 (87)	18 (90) (68-99) 3/20 (15)	18 (90) (68-99) 1/3 (33)
Brak zdarzeń zakrzepowej mikroangiopatii, n (%) (przedział ufności 95%)	15 (88) (64- 99)	15 (88) (64-99)	16 (80) (56- 94)	19 (95) (75-99)
Odsetek interwencji w przypadkach zakrzepowej mikroangiopatii Dobowy odsetek przed leczeniem ekulizumabem, mediana (min., maks.) Dobowy odsetek podczas leczenia ekulizumabem, mediana (min., maks.) Wartość p	0,88 (0,04, 1,59) 0 (0, 0,31) p<0,0001	0,88 (0,04, 1,59) 0 (0, 0,31) p<0,0001	0,23 (0,05, 1,09) 0 p<0,0001	0,23 (0,05, 1,09) 0 p<0,0001
Poprawa PChN o ≥ 1 stadium, n (%) (przedział ufności 95%)	10 (59) (33-82)	12 (71) (44-90)	7 (35) (15-59)	12 (60) (36-81)
Zmiana eGFR w ml/min/1,73 m ² : mediana (przedział)	20 (-1-98)	28 (3, 82)	5 (-1, 20)	11 (-42, 30)
Poprawa eGFR o ≥ 15 ml/min/1,73 m ² , n (%) (przedział ufności 95%)	8 (47) (23-72)	10 (59) (33-82)	1 (5) (0-25)	8 (40) (19-64)
Zmiana w Hgb >20 g/l, n (%) (przedział ufności 95%)	11 (65) (38-86) ²	13 (76) (50-93)	9 (45) (23-68) ³	13 (65) (41-85)
Normalizacja hematologiczna, n (%) (przedział ufności 95%)	13 (76) (50-93)	15 (88) (64-99)	18 (90) (68-99)	18 (90) (68-99)
Pełna odpowiedź na leczenie zakrzepowej mikroangiopatii, n (%) (przedział ufności 95%)	11(65) (38-86)	13(76) (50-93)	5 (25) (9-49)	11(55) (32-77)

¹ W punkcie odcięcia danych (20 kwietnia 2012).

² Badanie C08-002: 3 pacjentów otrzymywało czynniki stymulujące erytropoezę (ESA). Po rozpoczęciu leczenia ekulizumabem zaprzestano ich podawania.

³ Badanie C08-003: 8 pacjentów otrzymywało czynniki stymulujące erytropoezę (ESA). Po rozpoczęciu leczenia ekulizumabem u 3 pacjentów zaprzestano ich podawania.

Do badania C10-004 dotyczącego aHUS zakwalifikowano 41 pacjentów z objawami mikroangiopatii zakrzepowej. Warunkami zakwalifikowania pacjenta do badania były: liczba płytek krwi poniżej dolnej granicy normy (DGN), objawy świadczące o występowaniu hemolizy, takie jak zwiększenie aktywności LDH oraz zwiększenie stężenia kreatyniny w osoczu powyżej górnej granicy normy (GGN), bez konieczności stałego dializowania. Mediana wieku pacjentów wynosiła 35 lat (zakres od 18 do 80 lat). U wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do badania C10-004 dotyczącego aHUS aktywność ADAMTS-13 wynosiła powyżej 5%. U 51% pacjentów stwierdzono występowanie mutacji w genach kodujących białka związane z regulacją aktywacji dopełniacza lub autoprzeciwiacza. Przed rozpoczęciem leczenia ekulizumabem, 35 pacjentów otrzymywało leczenie z zastosowaniem osocza. W tabeli 7 znajduje się podsumowanie kluczowych czynników klinicznych stanu początkowego oraz czynników związanych z chorobą u pacjentów zakwalifikowanych do badania C10-004 dotyczącego aHUS.

Tabela 7. Charakterystyka początkowa pacjentów zakwalifikowanych do badania C10-004 dotyczącego aHUS

Parametr	Badanie C10-004 dotyczące aHUS N = 41
Czas między rozpoznaniem aHUS a podaniem pierwszej dawki w ramach badania (w miesiącach) (min., maks.)	0,79 (0,03, 311)
Czas między aktualnym zdarzeniem klinicznym zakrzepowej mikroangiopatii a podaniem pierwszej dawki w badaniu (w miesiącach), mediana (min., maks.)	0,52 (0,03, 19)
Początkowa liczba płytek krwi ($\times 10^9/l$), mediana (min., maks.)	125 (16, 332)
Początkowa aktywność LDH (U/l), mediana (min., maks.)	375 (131, 3318)
Początkowy eGFR (ml/min/1,73m ²), mediana (min., maks.)	10 (6, 53)

Pacjenci w badaniu C10-004 dotyczącym aHUS byli leczeni produktem Soliris przez co najmniej 26 tygodni. Po zakończeniu wstępnego, 26-tygodniowego okresu leczenia większość pacjentów podjęła decyzję o kontynuacji długotrwałego stosowania produktu Soliris.

Po rozpoczęciu leczenia produktem Soliris obserwowano zmniejszenie aktywności końcowej fazy dopełniacza oraz istotne zwiększenie liczby płytek krwi w stosunku do poziomu początkowego. Produkt leczniczy Soliris łagodzi objawy wywołanej przez dopełniacz zakrzepowej mikroangiopatii, co wykazano poprzez zwiększenie średniej liczby płytek krwi od poziomu początkowego do 26. tygodnia. W badaniu C10-004 dotyczącym aHUS, średnia ($\pm$ SD) liczba płytek krwi wzrosła z $119 \pm 66 \times 10^9/l$ na początku badania, do $200 \pm 84 \times 10^9/l$ po pierwszym tygodniu. Efekt ten został utrzymany przez okres 26 tygodni (średnia ($\pm$ SD) ilość płytek krwi w 26 tygodniu: $252 \pm 70 \times 10^9/l$). Czynność nerek, jak stwierdzono na podstawie pomiaru eGFR, poprawiła się podczas leczenia produktem Soliris. U dwudziestu spośród 24 pacjentów, którzy wymagali dializowania na początku badania, możliwe było przerwanie dializ w czasie leczenia produktem Soliris. W Tabeli 8 znajduje się podsumowanie wyników oceny skuteczności w badaniu C10-004 dotyczącym aHUS.

Tabela 8. Wyniki oceny skuteczności w badaniu prospektywnym C10-004 dotyczącym aHUS

Parametr skuteczności	Badanie C10-004 dotyczące aHUS (N = 41) po 26 tygodniach
Zmiana liczby płytek krwi do 26 tygodnia ($10^9/l$)	111 (-122, 362)
Normalizacja parametrów hematologicznych, n (%)	36 (88)
Mediana czasu trwania normalizacji parametrów hematologicznych, tygodnie (zakres) ¹	46 (10, 74)
Pełna odpowiedź na leczenie zakrzepowej mikroangiopatii, n (%)	23 (56)
Mediana czasu pełnej odpowiedzi na leczenie zakrzepowej mikroangiopatii, tygodnie (zakres) ¹	42 (6, 74)
Brak zdarzeń zakrzepowej mikroangiopatii, n (%)	37 (90)
Przedział ufności 95%	77; 97
Dobowy odsetek interwencji w przypadkach zakrzepowej mikroangiopatii, mediana (zakres)	
Przed leczeniem ekulizumabem	0,63 (0, 1,38)
W czasie leczenia ekulizumabem	0 (0, 0,58)

¹ Do daty odcięcia danych (4 września 2012), z medianą czasu trwania leczenia produktem Soliris wynoszącą 50 tygodni (zakres: od 13 tygodni do 86 tygodni).

Dłuższe leczenie produktem Soliris (mediana 52 tygodnie z zakresem od 15 do 126 tygodni) wiązało się ze zwiększonym odsetkiem klinicznie istotnej poprawy u dorosłych pacjentów z aHUS. Gdy leczenie produktem Soliris kontynuowano przez ponad 26 tygodni, u trzech dodatkowych pacjentów (łącznie 63% pacjentów) osiągnięto pełną odpowiedź TMA, a u dodatkowych czterech pacjentów (łącznie 98% pacjentów) osiągnięto normalizację parametrów hematologicznych. Podczas ostatniej oceny 25 z 41 pacjentów (61%) osiągnęło poprawę w zakresie eGFR ≥ 15 ml/min/1,73 m². w porównaniu do pomiaru początkowego.

Oporna na leczenie uogólniona miastenia rzekomoporaźna

Dane uzyskane u 139 pacjentów w dwóch prospektywnych, kontrolowanych badaniach (C08-001 i ECU-MG-301) oraz jednym otwartym badaniu przedłużonym (ECU-MG-302) wykorzystano do oceny skuteczności produktu leczniczego Soliris w terapii pacjentów z oporną na leczenie gMG.

Badanie ECU-MG-301 (REGAIN) było trwającym 26 tygodni, randomizowanym, kontrolowanym placebo, wieloośrodkowym badaniem III fazy, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, oceniającym stosowanie produktu leczniczego Soliris u pacjentów, u których doszło do niepowodzenia wcześniejszych terapii i u których w dalszym ciągu obserwowano objawy. Stu osiemnastu (118) ze 125 (94%) pacjentów ukończyło 26-tygodniowy okres leczenia, a 117 (94%) zostało następnie włączonych do badania ECU-MG-302, otwartego, wieloośrodkowego, długoterminowego badania przedłużonego oceniającego bezpieczeństwo stosowania i skuteczność, w którym wszyscy pacjenci otrzymywali leczenie z zastosowaniem produktu Soliris.

W badaniu ECU-MG-301 pacjentów z gMG z dodatnim wynikiem badania serologicznego na obecność przeciwciał przeciwko AChR, klasą II–IV zgodnie z klasyfikacją kliniczną wg MGFA (Myasthenia Gravis Foundation of America – Amerykańska Fundacja ds. Uogólnionej Miastonii Rzekomoporaźnej) oraz całkowitym wynikiem w skali MG-ADL ≥ 6 , przydzielono w drodze randomizacji do grupy otrzymującej produkt leczniczy Soliris (n = 62) lub placebo (n = 63). Wszyscy pacjenci włączeni do badania cierpieli na oporną na leczenie gMG i spełniali następujące wstępnie określone kryteria:

1) niepowodzenie leczenia trwającego co najmniej jeden rok z zastosowaniem dwóch lub więcej leków immunosupresyjnych (w skojarzeniu lub monoterapii), tzn. pacjenci, u których w dalszym ciągu występuje upośledzenie czynności dnia codziennego mimo stosowania leków immunosupresyjnych,

LUB

2) niepowodzenie co najmniej jednej opcji leczenia immunosupresyjnego i konieczność długotrwałego stosowania wymiany osocza lub dożylnych preparatów immunoglobulin (IVIg) w celu kontroli objawów, tzn. pacjenci wymagający regularnej wymiany osocza lub podawania IVIg w celu kontroli osłabienia mięśni przynajmniej co 3 miesiące w ciągu ostatnich 12 miesięcy.

Przed otrzymaniem produktu leczniczego Soliris pacjenci zostali zaszczepieni przeciwko meningokokom lub byli poddawani odpowiedniej profilaktycznej antybiotykoterapii przez 2 tygodnie po zaszczepieniu. W badaniach ECU-MG-301 i ECU-MG-302 dawka produktu Soliris stosowana u dorosłych pacjentów z oporną na leczenie gMG wynosiła 900 mg co 7 dni $\pm$ 2 dni przez 4 tygodnie, a następnie 1200 mg w tygodniu 5 $\pm$ 2 dni oraz 1200 mg co 14 dni $\pm$ 2 dni przez pozostały czas trwania badania. Produkt leczniczy Soliris podawano w infuzji dożylnej przez 35 minut.

Tabela 9 przedstawia charakterystykę początkową pacjentów z oporną na leczenie gMG włączonych do badania ECU-MG-301.

Tabela 9. Dane demograficzne i charakterystyka pacjentów w badaniu ECU-MG-301

	Soliris (n = 62)	Placebo (n = 63)
Wiek w momencie rozpoznania MG (lata), średnia (min., maks.)	38,0 (5,9, 70,8)	38,1 (7,7, 78,0)
Kobiety, n (%)	41 (66,1)	41 (65,1)
Czas trwania MG (lata), średnia (min., maks.)	9,9 (1,3, 29,7)	9,2 (1,0, 33,8)
Początkowy wynik w skali MG-ADL		
Średnia (SD)	10,5 (3,06)	9,9 (2,58)
Mediana	10,0	9,0
Początkowy wynik w skali QMG		
Średnia (SD)	17,3 (5,10)	16,9 (5,56)
Mediana	17,0	16,0
≥3 wcześniej stosowane terapie immunosupresyjne* od czasu rozpoznania, n (%)	31 (50,0)	34 (54,0)
Liczba pacjentów z wcześniejszymi zaostreniami od czasu rozpoznania, n (%)	46 (74,2)	52 (82,5)
Liczba pacjentów z przełomem miastennicznym od czasu rozpoznania, n (%)	13 (21,0)	10 (15,9)
Dowolny przypadek stosowania wentylacji wspomaganej od czasu rozpoznania, n (%)	15 (24,2)	14 (22,2)
Dowolny przypadek stosowania intubacji od czasu rozpoznania (klasa V wg MGFA), n (%)	11 (17,7)	9 (14,3)

*Do leków immunosupresyjnych należały między innymi kortykosteroidy, azatiopryna, mykofenolan, metotreksat, cyklosporyna, takrolimus, cyklofosfamid.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu ECU-MG-301 była zmiana całkowitego wyniku w skali wpływu MG na czynności życia codziennego (MG-ADL, ang. MG Activities of Daily Living Profile – wynik zgłaszany przez pacjenta; narzędzie oceny zweryfikowane do stosowania u pacjentów z gMG) od początku badania oceniana w 26. tygodniu. Analizę pierwszorzędową wyniku w skali MG-ADL przeprowadzono metodą ANCOVA z oceną najgorszej rangi, uzyskując średnią rangę równą 56,6 w przypadku produktu leczniczego Soliris oraz 68,3 w przypadku placebo, na podstawie 125 pacjentów biorących udział w badaniu ($p = 0,0698$).

Głównym drugorzędowym punktem końcowym była zmiana całkowitego wyniku według systemu ilościowej oceny MG (QMG, ang. Quantitative MG Scoring System – wynik zgłaszany przez lekarza; narzędzie oceny zweryfikowane do stosowania u pacjentów z gMG) od początku badania oceniana w 26. tygodniu. Analizę pierwszorzędową wyniku w skali QMG przeprowadzono metodą ANCOVA z oceną najgorszej rangi, uzyskując średnią rangę równą 54,7 w przypadku produktu Soliris oraz 70,7 w przypadku placebo, na podstawie 125 pacjentów biorących udział w badaniu ($p = 0,0129$).

Wyniki skuteczności uzyskane we wstępnie określonych analizach metodą powtarzanych pomiarów dotyczących pierwszo- i drugorzędowych punktów końcowych przedstawiono w Tabeli 10.

Tabela 10. Zmiana wyników skuteczności w badaniu ECU-MG-301 od początku badania do 26. tygodnia

Punkty końcowe skuteczności: całkowita zmiana wyniku od początku badania do 26. tygodnia	Soliris (n = 62) (SEM)	Placebo (n = 63) (SEM)	Zmiana w przypadku stosowania produktu Soliris względem placebo - średnia różnica obliczona metodą najmniejszych kwadratów (95% CI)	Wartość p (uzyskana w analizie metodą powtarzanych pomiarów)
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 – błąd standardowy średniej (ang. standard error of the mean); CI – przedział ufności (ang. confidence interval); MGC – złożona skala oceny uogólnionej miastennii rzekomoporażnej (ang. Myasthenia Gravis Composite); MG-QoL15 – zawierająca 15 pozycji skala jakości życia u chorych na uogólnioną miastennię rzekomoporażną (ang. Myasthenia Gravis Quality of Life 15)

W badaniu ECU-MG-301 osobę wykazującą odpowiedź kliniczną na podstawie całkowitego wyniku w skali MG-ADL definiowano jako pacjenta, u którego zaobserwowano poprawę o co najmniej 3 punkty. Odsetek osób wykazujących odpowiedź kliniczną w 26. tygodniu przy braku leczenia ratunkowego wynosił 59,7% w grupie otrzymującej produkt Soliris i 39,7% w grupie placebo ($p = 0,0229$).

W badaniu ECU-MG-301 osobę wykazującą odpowiedź kliniczną na podstawie całkowitego wyniku w skali QMG definiowano jako pacjenta, u którego zaobserwowano poprawę o co najmniej 5 punktów. Odsetek osób wykazujących odpowiedź kliniczną w 26. tygodniu przy braku leczenia ratunkowego wynosił 45,2% w grupie otrzymującej produkt Soliris i 19% w grupie placebo ($p = 0,0018$).

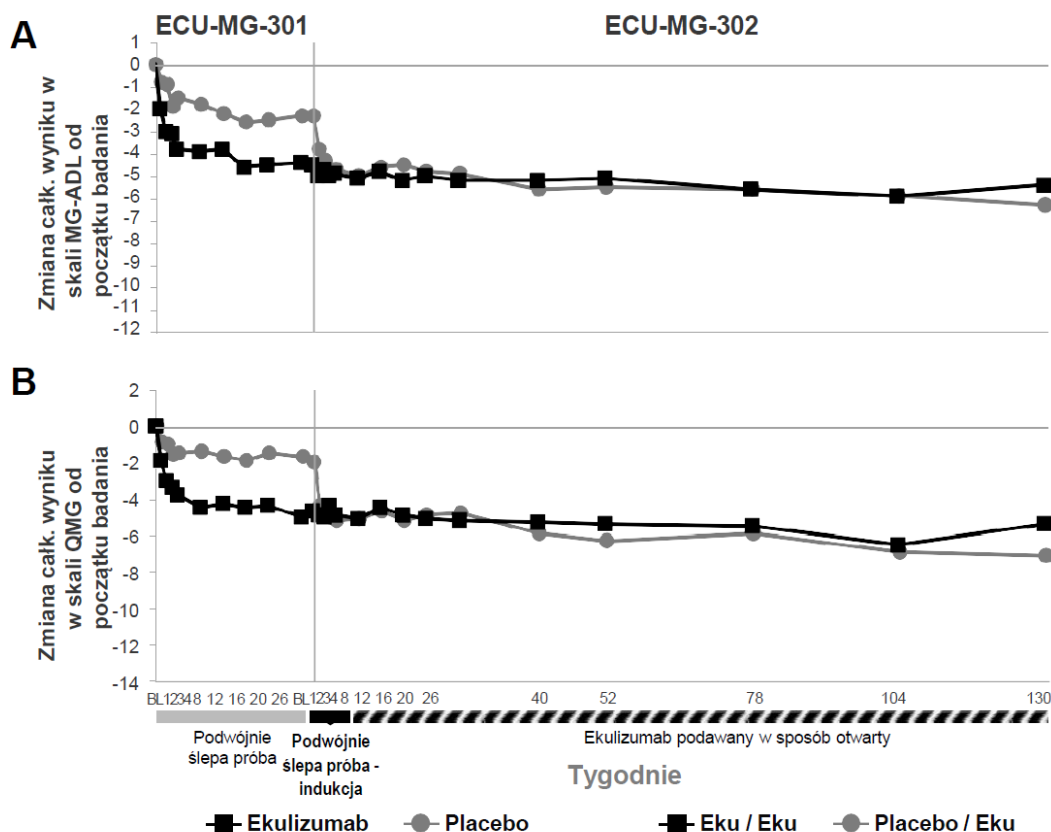
Tabela 11 przedstawia przegląd pacjentów zgłaszających pogorszenie stanu klinicznego oraz pacjentów wymagających leczenia ratunkowego w ciągu 26 tygodni.

Tabela 11. Pogorszenie stanu klinicznego i stosowanie leczenia ratunkowego w badaniu ECU-MG-301

Zmienna	Statystyka	Placebo (N = 63)	Soliris (N = 62)
Całkowita liczba pacjentów zgłaszających pogorszenie kliniczne	n (%)	15 (23,8)	6 (9,7)
Całkowita liczba pacjentów wymagających leczenia ratunkowego	n (%)	12 (19,0)	6 (9,7)

Spośród 125 pacjentów włączonych do badania ECU-MG-301, 117 osób włączono następnie do długoterminowego badania przedłużonego (ECU-MG-302), w którym wszyscy uczestnicy otrzymywali produkt leczniczy Soliris. Pacjenci leczeni wcześniej produktem Soliris w badaniu ECU-MG-301 w dalszym ciągu wykazywali utrzymujący się wpływ produktu Soliris na wszystkie parametry oceny (MG-ADL, QMG, MGC i MG-QoL15) w ciągu dodatkowych 130 tygodni leczenia ekulizumabem w badaniu ECU-MG-302. U pacjentów otrzymujących placebo w badaniu ECU-MG-301 (grupa placebo/ekulizumab w badaniu ECU-MG-302) po rozpoczęciu leczenia ekulizumabem nastąpiła poprawa, która utrzymywała się przez ponad 130 tygodni w badaniu ECU-MG-302.

Rycina 1 przedstawia zmianę wyników względem początku badania w skalach MG-ADL (A) i QMG (B) po 26 tygodniach leczenia w badaniu ECU-MG-301 oraz po 130 tygodniach leczenia ($n = 80$ pacjentów) w badaniu ECU-MG-302.



Rycina 1. Średnia zmiana względem początku badania wyników w skalach MG-ADL (1A) i QMG (1B) w badaniach ECU-MG-301 oraz ECU-MG-302

W badaniu ECU-MG-302 lekarze mieli możliwość dostosowywania podstawowego leczenia immunosupresyjnego. U 65,0% pacjentów zmniejszono dawkę dobową co najmniej jednego leku immunosupresyjnego (ang. immunosuppressive therapy, IST); 43,6% pacjentów odstawiło stosowany wcześniej IST. Najczęstszym powodem zmiany leczenia IST była poprawa objawów MG.

W badaniach klinicznych produktem Soliris leczono 22 (17,6%) pacjentów w podeszłym wieku cierpiących na oporną na leczenie gMG (wiek >65 lat). Nie stwierdzono zasadniczych różnic w bezpieczeństwie stosowania i skuteczności w zależności od wieku.

Choroby ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego

Dane uzyskane u 143 pacjentów w jednym kontrolowanym badaniu (ECU-NMO-301) oraz u 119 pacjentów, którzy kontynuowali udział w jednym otwartym badaniu przedłużonym (ECU-NMO-302), wykorzystano do oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Soliris w leczeniu pacjentów z NMOSD.

Badanie ECU-NMO-301 było randomizowanym, kontrolowanym placebo, wieloośrodkowym badaniem III fazy prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, oceniającym stosowanie produktu Soliris u pacjentów z NMOSD.

W badaniu ECU-NMO-301 pacjentów z NMOSD oraz dodatnim wynikiem testu serologicznego na występowanie przeciwciał anti-AQP4, obecnością w wywiadzie co najmniej 2 rzutów choroby w ciągu ostatnich 12 miesięcy lub 3 rzutów w ciągu ostatnich 24 miesięcy, przy czym co najmniej 1 rzut wystąpił w ciągu 12 miesięcy poprzedzających badanie przesiewowe, i wynikiem w rozszerzonej skali niewydolności ruchowej (EDSS, ang. Expanded Disability Status Scale) wynoszącym ≤ 7 , przydzielono w drodze randomizacji w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej produkt leczniczy Soliris (n = 96) lub

placebo (n = 47). Pacjenci mogli w czasie badania otrzymywać podstawowe leczenie immunosupresyjne w stabilnej dawce, z wyjątkiem rytuksymabu i mitoksantronu.

Pacjenci zostali zaszczepieni przeciwko meningokokom co najmniej 2 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia produktem Soliris lub byli poddawani odpowiedniej profilaktycznej antybiotykoterapii do 2 tygodni po zaszczepieniu. W programie badań klinicznych dotyczących stosowania ekulizumabu w NMOSD dawka produktu leczniczego Soliris stosowana u dorosłych pacjentów z NMOSD wynosiła 900 mg co 7 dni $\pm$ 2 dni przez 4 tygodnie, a następnie 1200 mg w tygodniu 5 ± 2 dni oraz 1200 mg co 14 dni $\pm$ 2 dni przez pozostały czas trwania badania. Produkt leczniczy Soliris podawano w infuzji dożylniej przez 35 minut.

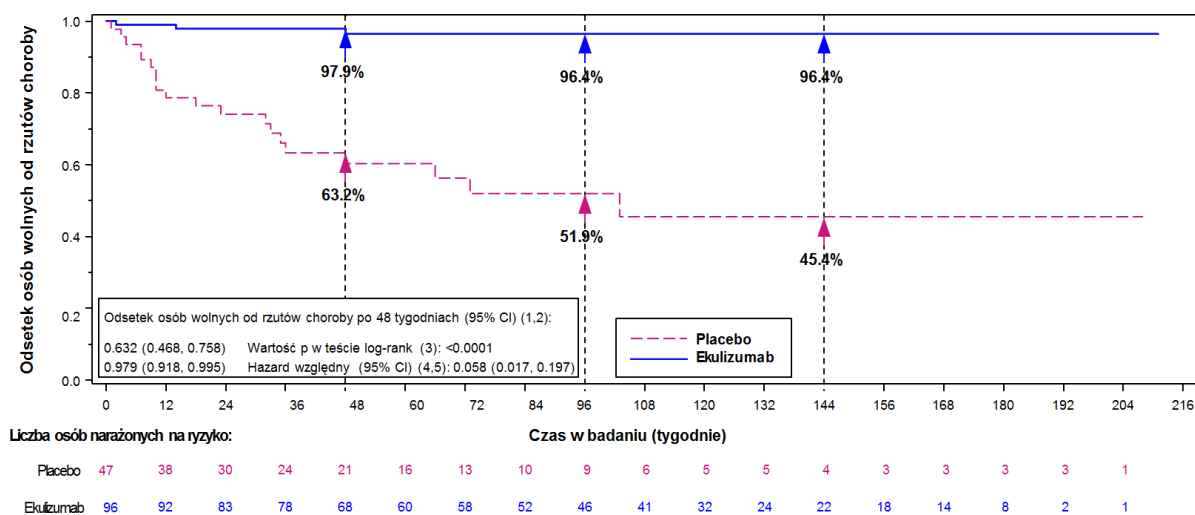
Większość (90,9%) pacjentów stanowiły kobiety, co jest zgodne z proporcją obserwowaną w populacji chorych na NMOSD. W przybliżeniu połowę grupy stanowiły osoby rasy białej (49,0%). Mediana wieku w czasie przyjęcia pierwszej dawki leku badanego wynosiła 45 lat.

Tabela 12. Wywiad chorobowy i charakterystyka początkowa pacjentów w badaniu ECU-NMO-301

Zmienna	Statystyka	Placebo (N = 47)	Ekulizumab (N = 96)	Ogółem (N = 143)
Historia przebiegu NMOSD				
Wiek w momencie wystąpienia pierwszych objawów klinicznych NMOSD (lata)	Średnia (SD)	38,5 (14,98)	35,8 (14,03)	36,6 (14,35)
	Mediana	38,0	35,5	36,0
	Min., maks.	12, 73	5, 66	5, 73
Czas od wystąpienia pierwszych objawów klinicznych NMOSD do otrzymania pierwszej dawki leku badanego (lata)	Średnia (SD)	6,601 (6,5863)	8,156 (8,5792)	7,645 (7,9894)
	Mediana	3,760	5,030	4,800
	Min., maks.	0,51, 29,10	0,41, 44,85	0,41, 44,85
Historyczne wartości rocznego wskaźnika rzutów choroby (ARR) w ciągu 24 miesięcy poprzedzających badania przesiewowe	Średnia (SD)	2,07 (1,037)	1,94 (0,896)	1,99 (0,943)
	Mediana	1,92	1,85	1,92
	Min., maks.	1,0, 6,4	1,0, 5,7	1,0, 6,4
Charakterystyka początkowa				
Początkowy wynik w skali EDSS	Średnia (SD)	4,26 (1,510)	4,15 (1,646)	4,18 (1,598)
	Mediana	4,00	4,00	4,00
	Min., maks.	1,0, 6,5	1,0, 7,0	1,0, 7,0
Brak stosowania IST na początku badania	n (%)	13 (27,7)	21 (21,9)	34 (23,8)

Skróty: ARR — roczny wskaźnik rzutów choroby (ang. annualized relapse rate); EDSS — rozszerzona skala niewydolności ruchowej (ang. Expanded Disability Status Scale); IST — leczenie immunosupresyjne (ang. immunosuppressive therapy); maks. — maksimum; min. — minimum; NMOSD — choroby ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (ang. neuromyelitis optica spectrum disorders); SD — odchylenie standardowe (ang. standard deviation).

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania ECU-NMO-301 był czas do wystąpienia pierwszego rzutu choroby w czasie badania potwierdzonego przez niezależną komisję, przed którą utajniono stosowane leczenie. Zaobserwowano istotny wpływ na czas do pierwszego potwierdzonego rzutu choroby występującego w czasie badania w przypadku ekulizumabu w porównaniu z placebo (względne zmniejszenie ryzyka: 94%; hazard względny: 0,058; $p < 0,0001$) (Rycina 2). U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Soliris obserwowano podobną poprawę w zakresie czasu do pierwszego potwierdzonego rzutu choroby występującego w czasie badania niezależnie od tego, czy stosowano jednocześnie IST.



Rycina 2. Estymacje czasu przeżycia metodą Kaplana-Meiera dotyczące czasu do pierwszego potwierdzonego rzutu choroby występującego w czasie badania ECU-NMO-301 – populacja objęta pełną analizą

Uwaga: Dane pacjentów, u których nie wystąpił potwierdzony rzut choroby w czasie badania, cenzurowano na koniec okresu badania.

Analizy stratyfikowane opierają się na czterech warstwach odnoszących się do randomizacji:

(i) niski wynik w skali EDSS w momencie randomizacji ($\leq 2,0$), (ii) wysoki wynik w skali EDSS (od $\geq 2,5$ do ≤ 7) oraz brak wcześniejszego leczenia w momencie randomizacji, (iii) wysoki wynik w skali EDSS (od $\geq 2,5$ do ≤ 7) i kontynuacja leczenia tym samym IST od czasu ostatniego rzutu choroby w momencie randomizacji, (iv) wysoki wynik w skali EDSS (od $\geq 2,5$ do ≤ 7) i zmiany w stosowaniu IST od czasu ostatniego rzutu choroby w momencie randomizacji.

1 – w oparciu o metodę granicznego estymatora iloczynowego („product limit”) Kaplana-Meiera.

2 – w oparciu o przekształcenie z wykorzystaniem komplementarnej regresji log-log.

3 – w oparciu o stratyfikowany test log-rank.

4 – w oparciu o stratyfikowany model hazardów proporcjonalnych Coxa.

5 – przedział ufności Walda.

Skróty: CI — przedział ufności (ang. confidence interval); EDSS — rozszerzona skala niewydolności ruchowej (ang. Expanded Disability Status Scale); IST — lek immunosupresyjny (ang. immunosuppressive therapy)

Wartość potwierdzonego rocznego wskaźnika rzutów choroby (ARR) w czasie badania (95% CI) w przypadku ekulizumabu w porównaniu z placebo wynosiła 0,045 (0,013, 0,151), co odpowiada względnemu zmniejszeniu potwierdzonego ARR w czasie badania o 95,5% u pacjentów leczonych ekulizumabem w porównaniu z placebo ($p < 0,0001$) (Tabela 13).

Tabela 13. Potwierdzony roczny wskaźnik rzutów choroby w czasie badania ECU-NMO-301 – pełna populacja objęta analizą

Zmienna	Statystyka	Placebo (N = 47)	Ekulizumab (N = 96)
Całkowita liczba rzutów choroby	Suma	21	3
Całkowita liczba pacjentolat w czasie trwania badania	n	52,41	171,32
Skorygowany potwierdzony ARR ^a	Odsetek	0,350	0,016
	95% CI	0,199; 0,616	0,005; 0,050
Efekt terapeutyczny ^a	Wartość względna (ekulizumab/placebo)	...	0,045
	95% CI	...	0,013; 0,151
	wartość p	...	<0,0001

^aW oparciu o model regresji Poissona skorygowany względem warstw odnoszących się do randomizacji i historycznych wartości ARR z 24 miesięcy poprzedzających badania przesiewowe.

Skróty: ARR — roczny wskaźnik rzutów choroby (ang. annualized relapse rate), CI — przedział ufności (ang. confidence interval).

W porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo wśród pacjentów leczonych produktem leczniczym Soliris obserwowano zmniejszenie rocznego odsetka hospitalizacji (0,04 w przypadku produktu leczniczego Soliris i 0,31 w przypadku placebo), dożylnego podawania kortykosteroidów w doraźnym leczeniu rzutów choroby (0,07 w przypadku produktu leczniczego Soliris i 0,42 w przypadku placebo) oraz leczenia z zastosowaniem wymiany osocza (0,02 w przypadku produktu leczniczego Soliris i 0,19 w przypadku placebo).

Rozkład zmian od początku do końca badania w zakresie innych drugorzędowych punktów końcowych przemawiał na korzyść leczenia ekulizumabem względem placebo w przypadku wszystkich miar dotyczących niewydolności neurologicznej [skale EDSS ($p = 0,0597$) i mRS (nominalna wartość $p = 0,0154$)], niewydolności funkcjonalnej [skala HAI (nominalna wartość $p = 0,0002$)] i jakości życia [skala EQ-5D VAS (nominalna wartość $p = 0,0309$) oraz wskaźnik EQ-5D (nominalna wartość $p = 0,0077$)].

Wyniki analizy końcowej badania ECU-NMO-302 wykazują istotne, w tym klinicznie, zmniejszenie wartości ARR w czasie badania (na podstawie oceny lekarza prowadzącego) w przypadku leczenia ekulizumabem, co stwierdzono na podstawie mediany (min., maks.) zmiany [-1,825 (-6,38; 1,02), $p < 0,0001$] względem historycznych wartości ARR (24 miesiące poprzedzające badania przesiewowe w ramach badania ECU-NMO-301).

W badaniu ECU-NMO-302 lekarze mieli możliwość dostosowywania podstawowego leczenia immunosupresyjnego. W tych warunkach najczęstszą zmianą leczenia immunosupresyjnego było zmniejszenie dawki leku immunosupresyjnego, co zaobserwowano u 21,0% pacjentów. Dodatkowo 15,1% pacjentów odstawiło stosowany wcześniej IST.

Nie prowadzono badań dotyczących stosowania produktu Soliris (ekulizumab) w leczeniu ostrych rzutów choroby u pacjentów z NMOSD.

Dzieci i młodzież

Napadowa nocna hemoglobinuria

W badaniu M07-005 produkt leczniczy Soliris otrzymywało łącznie 7 pacjentów pediatrycznych z PNH, o medianie masy ciała 57,2 kg (zakres od 48,6 do 69,8 kg) i w wieku od 11 do 17 lat (mediana wieku: 15,6 lat).

Leczenie ekulizumabem według proponowanego schematu dawkowania w populacji pediatrycznej było związane ze zmniejszeniem hemolizy wewnątrznaczyniowej mierzonej na podstawie aktywności LDH w surowicy. Prowadziło ono także do istotnego zmniejszenia lub eliminacji przetoczeń oraz ogólnej poprawy czynności organizmu. Skuteczność ekulizumabu w leczeniu pacjentów pediatrycznych z PNH wydaje się być taka sama jak skuteczność obserwowana u pacjentów dorosłych włączonych do badań kluczowych dotyczących PNH (C04-001 i C04-002) (Tabela 3 i 14).

Tabela 14. Wyniki oceny skuteczności w populacji dzieci i młodzieży w badaniu M07-005 dotyczącym PNH

	Średnia (SD)	Wartość p	
		Test rangowanych znaków Wilcoxon	Test t dla par zależnych
Zmiana aktywności LDH (U/l) w 12. tygodniu w stosunku do punktu początkowego	-771 (914)	0,0156	0,0336
AUC dla LDH (U/l x dzień)	-60634 (72916)	0,0156	0,0350
Zmiana w wartości stężenia wolnej hemoglobiny w osoczu (mg/dl) w 12. tygodniu w stosunku do punktu początkowego	-10,3 (21,13)	0,2188	0,1232
Zmiana w wielkości klonu krwinek czerwonych typu III w stosunku do wartości początkowej (odsetek nieprawidłowych komórek)	1,80 (358,1)		
Zmiana w wyniku w skali PedsQL TM 4.0 Generic Core w 12. tygodniu w stosunku do wartości początkowej (pacjenci)	10,5 (6,66)	0,1250	0,0256
Zmiana w wyniku w skali PedsQL TM 4.0 Generic Core w 12. tygodniu w stosunku do wartości początkowej (rodzice)	11,3 (8,5)	0,2500	0,0737
Zmiana w wyniku w skali PedsQL TM Multidimensional Fatigue w 12. tygodniu w stosunku do wartości początkowej (pacjenci)	0,8 (21,39)	0,6250	0,4687
Zmiana w wyniku w skali PedsQL TM Multidimensional Fatigue w 12. tygodniu w stosunku do wartości początkowej (rodzice)	5,5 (0,71)	0,5000	0,0289

Atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy

W badaniu C09-001r dotyczącym aHUS 15 dzieci (w wieku od 2 miesięcy do 12 lat) otrzymywało produkt leczniczy Soliris. U 47% pacjentów stwierdzono występowanie mutacji w genach kodujących białka związane z regulacją aktywacji dopełniacza lub autoprzeciwciała. Mediana czasu od momentu rozpoznania aHUS do podania pierwszej dawki produktu Soliris wynosiła 14 miesięcy (zakres <1, 110 miesięcy). Mediana czasu od aktualnego epizodu mikroangiopatii zakrzepowej do podania pierwszej dawki produktu Soliris wynosiła 1 miesiąc (zakres <1 do 16 miesięcy). Mediana czasu leczenia produktem Soliris u dzieci w wieku <2 lat (n=5) wynosiła 16 tygodni (zakres od 4 do 70 tygodni), a u dzieci w wieku od 2 do <12 lat (n=10) wynosiła 31 tygodni (zakres od 19 do 63 tygodni).

Ogólnie, wyniki dotyczące skuteczności dla tej grupy dzieci wydają się być zgodne z wynikami obserwowanymi u pacjentów zakwalifikowanych do kluczowych badań klinicznych C08-002 oraz

C08-003 dotyczących aHUS (Tabela 6). U żadnego z dzieci podczas leczenia produktem Soliris nie były konieczne nowe dializy.

Tabela 15. Wyniki oceny skuteczności w populacji dzieci i młodzieży w badaniu C09-001r dotyczącym aHUS

Parametr skuteczności	<2 lat (n=5)	2 do <12 lat (n=10)	<12 lat (n=15)
Pacjenci z normalizacją liczby płytek krwi, n (%)	4 (80)	10 (100)	14 (93)
Pełna odpowiedź na leczenie zakrzepowej mikroangiopatii, n (%)	2 (40)	5 (50)	7 (50)
Dobowy odsetek interwencji w przypadku zakrzepowej mikroangiopatii, mediana (zakres)			
Przed leczeniem ekulizumabem	1 (0, 2)	<1 (0,07, 1,46)	<1 (0, 2)
W czasie leczenia ekulizumabem	<1 (0, <1)	0 (0, <1)	0 (0, <1)
Pacjenci, u których obserwowano poprawę w zakresie eGFR o ≥ 15 ml/min/1,73 m ² , n (%)	2/5 (40)	6/10 (60)	8 (53)

U dzieci, u których okres trwania aktualnego epizodu ciężkiej zakrzepowej mikroangiopatii przed rozpoczęciem leczenia z wykorzystaniem ekulizumabu był krótszy, zakrzepowa mikroangiopatia utrzymywała się pod kontrolą oraz nastąpiła poprawa czynności nerek w czasie leczenia ekulizumabem (Tabela 15).

U dzieci, u których okres trwania aktualnego zdarzenia ciężkiej zakrzepowej mikroangiopatii przed rozpoczęciem leczenia z wykorzystaniem ekulizumabu był dłuższy, zakrzepowa mikroangiopatia utrzymywała się pod kontrolą w czasie leczenia ekulizumabem. Jednakże czynność nerek pozostała niezmieniona w związku z wcześniejszym nieodwracalnym uszkodzeniem nerek (Tabela 16).

Tabela 16. Wyniki oceny skuteczności w populacji dzieci i młodzieży w badaniu C009-001r według okresu trwania aktualnego epizodu ciężkiej zakrzepowej mikroangiopatii

	Czas trwania aktualnego ciężkiego zdarzenia zakrzepowej mikroangiopatii	
	<2 miesięcy n=10 (%)	>2 miesięcy n=5 (%)
Normalizacja liczby płytek	9 (90)	5 (100)
Brak zdarzeń zakrzepowej mikroangiopatii	8 (80)	3 (60)
Pełna odpowiedź na leczenie zakrzepowej mikroangiopatii	7 (70)	0
Poprawa eGFR ≥ 15 ml/min/1,73 m ²	7 (70)	0*

*U jednego pacjenta zaobserwowano poprawę eGFR po przeszczepie nerki

W badaniu C10-003 dotyczącym aHUS 22 osoby z grupy dzieci i młodzieży (w wieku od 5 miesięcy do 17 lat) otrzymywały produkt leczniczy Soliris.

W badaniu C10-003 wymagane było, aby pacjenci zakwalifikowani do badania mieli liczbę płytek krwi poniżej dolnej granicy normy (DGN), objawy świadczące o występowaniu hemolizy, takie jak zwiększenie aktywności LDH powyżej górnej granicy normy (GGN) oraz stężenie kreatyniny w osoczu ≥ 97 centyla dla wieku, bez konieczności stałego dializowania. Mediana wieku pacjentów wynosiła 6,5 roku (zakres od 5 miesięcy do 17 lat). Aktywność ADAMTS-13 u pacjentów włączonych do badania C10-003 dotyczącego aHUS wynosiła powyżej 5%. U 50% pacjentów stwierdzono występowanie mutacji w genach kodujących białka związane z regulacją aktywacji dopełniacza lub autoprzeciwiactwa. Przed rozpoczęciem leczenia ekulizumabem, 10 pacjentów otrzymywało leczenie z zastosowaniem osocza. W tabeli 17 znajduje się podsumowanie kluczowych czynników klinicznych stanu początkowego oraz czynników związanych z chorobą u pacjentów zakwalifikowanych do badania C10-003 dotyczącego aHUS.

Tabela 17. Charakterystyka początkowa dzieci i młodzieży zakwalifikowanych do badania C10-003 dotyczącego aHUS

Parametr	od 1 miesiąca do <12 lat (N = 18)	Wszyscy pacjenci (N = 22)
Czas między rozpoznaniem aHUS a pierwszą dawką w ramach badania (w miesiącach), mediana (min., maks.)	0,51 (0,03 - 58)	0,56 (0,03 - 191)
Czas między aktualnym zdarzeniem klinicznym zakrzepowej mikroangiopatii a podaniem pierwszej dawki w badaniu (w miesiącach), mediana (min., maks.)	0,23 (0,03 - 4)	0,2 (0,03 - 4)
Początkowa liczba płytek krwi ($\times 10^9/l$), mediana (min., maks.)	110 (19 - 146)	91 (19 - 146)
Początkowa aktywność LDH (U/l), mediana (min., maks.)	1510 (282 - 7164)	1244 (282 - 7164)
Początkowy eGFR (ml/min/1,73 m ²), mediana (min., maks.)	22 (10, 105)	22 (10, 105)

Pacjenci w badaniu C10-003 dotyczącym aHUS byli leczeni produktem Soliris przez co najmniej 26 tygodni. Po zakończeniu wstępnego, 26-tygodniowego okresu leczenia większość pacjentów podjęła decyzję o kontynuacji długotrwałego stosowania produktu Soliris.

Po rozpoczęciu leczenia produktem Soliris u wszystkich pacjentów obserwowano zmniejszenie aktywności końcowej fazy dopełniacza. Produkt leczniczy Soliris zmniejszał objawy wywołanej przez dopełniacz zakrzepowej mikroangiopatii, co wykazano poprzez zwiększenie średniej liczby płytek krwi od poziomu początkowego do 26. tygodnia. Średnia ($\pm$ SD) liczba płytek krwi wzrosła z $88 \pm 42 \times 10^9/l$ na początku badania, do $281 \pm 123 \times 10^9/l$ po pierwszym tygodniu. Efekt ten został utrzymany przez okres 26 tygodni (średnia ($\pm$ SD) liczba płytek krwi w 26 tygodniu: $293 \pm 106 \times 10^9/l$). Czynność nerek, jak stwierdzono na podstawie pomiaru mediany wartości eGFR, poprawiła się podczas leczenia produktem Soliris. Dziewięciu spośród 11 pacjentów, którzy wymagali dializowania na początku badania, nie wymagało dializowania po 15. dniu leczenia ekulizumabem. Odpowiedź na leczenie była podobna we wszystkich grupach wiekowych, od 5 miesięcy do 17 lat. W badaniu C10-003 dotyczącym aHUS odpowiedź na leczenie produktem Soliris była podobna u pacjentów zarówno ze zidentyfikowaną mutacją w genach kodujących białka związane z regulacją aktywacji dopełniacza lub autoprzeciwciał wobec czynnika H, jak i bez niej.

W Tabeli 18 znajduje się podsumowanie wyników oceny skuteczności w badaniu C10-003 dotyczącym aHUS.

Tabela 18. Wyniki oceny skuteczności w prospektywnym badaniu C10-003 dotyczącym aHUS

Parametr skuteczności	od 1 miesiąca do <12 lat (N = 18) Po 26 tygodniach	Wszyscy pacjenci (N = 22) Po 26 tygodniach
Pełna normalizacja parametrów hematologicznych, n (%)	14 (78)	18 (82)
Mediana czasu trwania pełnej normalizacji parametrów hematologicznych, tygodnie (zakres) ¹	35 (13, 78)	35 (13, 78)
Pełna odpowiedź na leczenie zakrzepowej mikroangiopatii, n (%)	11 (61)	14 (64)
Mediana czasu do uzyskania pełnej odpowiedzi na leczenie zakrzepowej mikroangiopatii, tygodnie (zakres) ¹	40 (13, 78)	37 (13, 78)
Brak zdarzeń zakrzepowej mikroangiopatii, n (%)	17 (94)	21 (96)
Przedział ufności 95%	Brak danych	77; 99
Dobowy odsetek interwencji w przypadkach zakrzepowej mikroangiopatii, mediana (zakres)		
Przed leczeniem ekulizumabem, mediana	Brak danych	0,4 (0, 1,7)
W czasie leczenia ekulizumabem, mediana	Brak danych	0 (0, 1,01)
Poprawa eGFR o ≥ 15 ml/min/ 1,73 m ² , n (%)	16 (89)	19 (86)
Zmiana eGFR (≥ 15 ml/min/1,73 m ²) w 26 tygodniu, mediana (zakres)	64 (0,146)	58 (0, 146)
Poprawa PChN o ≥ 1 stadium, n (%)	14/16 (88)	17/20 (85)
Brak zdarzeń leczenia z zastosowaniem osocza, n (%)	16 (89)	20 (91)
Brak dializowania, n (%)	18 (100)	22 (100)
Przedział ufności 95%	Brak danych	85;100

¹Do punktu odcięcia danych (12 października 2012), z medianą czasu trwania leczenia produktem Soliris wynoszącą 44 tygodni (zakres: 1 dawka do 88 tygodni).

Dłuższe leczenie produktem Soliris (mediana 55 tygodni z zakresem od 1 dnia do 107 tygodni) wiązało się ze zwiększonym odsetkiem klinicznie istotnej poprawy u dzieci i młodzieży z aHUS. Gdy leczenie produktem Soliris kontynuowano przez ponad 26 tygodni, u jednego dodatkowego pacjenta (łącznie 68% pacjentów) osiągnięto pełną odpowiedź TMA, a u dodatkowych dwóch pacjentów (łącznie 91% pacjentów) osiągnięto normalizację parametrów hematologicznych. Podczas ostatniej oceny 19 z 22 pacjentów (86%) osiągnęło poprawę w zakresie eGFR ≥ 15 ml/min/1,73 m² w porównaniu do pomiaru początkowego. Żaden pacjent nie wymagał nowej dializy podczas leczenia produktem leczniczym Soliris.

Oporna na leczenie uogólniona miastenia rzekomoporaźna

Łącznie 11 pacjentów pediatrycznych z oporną na leczenie gMG otrzymało produkt leczniczy Soliris w badaniu ECU-MG-303. Mediana (zakres) masy ciała leczonych pacjentów wynosiła 59,7 kg (37,2 do 91,2 kg) w punkcie początkowym, a mediana (zakres) wieku wynosiła 15 lat (12 do 17 lat) na etapie oceny przesiewowej. Wszyscy pacjenci włączeni do badania byli pacjentami z oporną na leczenie gMG, spełniającymi co najmniej jedno z następujących kryteriów:

1. Niepowodzenie leczenia trwającego co najmniej jeden rok z zastosowaniem co najmniej jednego leku immunosupresyjnego, zdefiniowane jako: (i) utrzymujące się osłabienie powodujące upośledzenie wykonywania codziennych czynności lub (ii) zaostrzenie

uogólnionej miastonii rzekomoporaźnej i/lub wystąpienie przełomu miastenniczego podczas leczenia lub (iii) nietolerancja leczenia immunosupresyjnego z powodu działań niepożądanych lub współistniejących schorzeń.

2. Konieczność stosowania wymiany osocza lub IVIg w ramach leczenia podtrzymującego w celu kontrolowania objawów (tj. pacjenci wymagający regularnej wymiany osocza lub leczenia z zastosowaniem IVIg w celu kontrolowania osłabienia mięśni co najmniej co 3 miesiące przez 12 miesięcy przed wizytą przesiewową).

Tabela 19 przedstawia charakterystykę początkową pacjentów pediatrycznych z oporną na leczenie gMG włączonych do badania ECU-MG-303.

Tabela 19. Dane demograficzne i charakterystyka pacjentów w badaniu ECU-MG-303

	Ekulizumab (n = 11)	
	n (%)	
Płeć żeńska		9 (81,8%)
Czas trwania MG (czas od rozpoznania MG do daty pierwszego podania badanego leku [lata])	Średnia (SD)	3,99 (2,909)
	Mediana (min., maks.)	2,90 (0,1, 8,8)
Całkowity wynik w skali MG-ADL w punkcie początkowym	Średnia (SD)	5,0 (5,25)
	Mediana (min., maks.)	4,0 (0, 19)
Całkowity wynik w skali QMG w punkcie początkowym	Średnia (SD)	16,7 (5,64)
	Mediana (min., maks.)	15,0 (10, 28)
Klasyfikacja wg MGFA na etapie oceny przesiewowej	n (%)	
IIa		2 (18,2)
IIb		3 (27,3)
IIIa		3 (27,3)
IIIb		0
IVa		3 (27,3)
IVb		0
Pacjenci z wcześniejszym zaostrzeniem MG, w tym z przełomem miastennicznym od czasu rozpoznania	n (%)	
Nie		4 (36,4)
Tak		7 (63,6)
Zaostrzenie		6 (54,5)
Przełom miastenniczny		3 (27,3)
Długotrwałe leczenie z zastosowaniem IVIg w momencie włączenia do badania	n (%)	
Tak		6 (54,5)
Nie		5 (45,5)
Liczba terapii immunosupresyjnych w punkcie początkowym	n (%)	
0		2 (18,2)
1		4 (36,4)
2		5 (45,5)
Pacjenci z dowolną liczbą terapii immunosupresyjnych ^a w punkcie początkowym (%)	n (%)	
Kortykosteroidy		8 (72,7)
Azatiopryna		1 (9,1)
Mykofenolan mofetylu		2 (18,2)
Takrolimus		3 (27,3)

*Do leków immunosupresyjnych należały: kortykosteroidy, azatiopryna, cyklofosfamid, cyklosporyna, metotreksat, mykofenolan mofetylu i takrolimus. Żaden z pacjentów nie otrzymywał cyklosporyny, cyklofosfamidu ani metotreksatu w punkcie początkowym.

Skróty: IVIg – dożylny preparat immunoglobulin; maks. – maksimum; MG – uogólniona miastenia rzekomoporaźna; MG-ADL – skala oceny czynności życia codziennego w miastonii (ang. Myasthenia Gravis Activities of Daily Living); MGFA – Amerykańska Fundacja Miastonii (ang. Myasthenia Gravis Foundation of America); min. – minimum; QMG – ilościowa skala oceny nasilenia miastonii (ang. Quantitative Myasthenia Gravis); SD – odchylenie standardowe (ang. standard deviation)

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu ECU-MG-303 była zmiana w miarę upływu czasu całkowitego wyniku w skali QMG w stosunku do punktu początkowego, niezależnie od leczenia ratunkowego. Pacjenci pediatryczni leczeni produktem Soliris wykazywali statystycznie istotną poprawę w stosunku do punktu początkowego w odniesieniu do całkowitego wyniku QMG przez cały, trwający 26 tygodni główny okres leczenia. Wyniki dotyczące pierwszo- i drugorzędowych punktów końcowych w badaniu ECU-MG-303 przedstawione są w tabeli 20.

Skuteczność leczenia produktem Soliris u dzieci i młodzieży z oporną na leczenie gMG była taka sama jak ta zaobserwowana u pacjentów dorosłych z oporną na leczenie gMG włączonych do kluczowego badania ECU-MG-301 (Tabela 10).

Tabela 20. Wyniki oceny skuteczności w badaniu ECU-MG-303

Punkty końcowe skuteczności: zmiana całkowitego wyniku od początku badania do 26. tygodnia	Średnia LS (SEM) (95% CI)
QMG	-5,8 (1,2) (-8,40, -3,13) n ^a = 10
Całkowity wynik MG-ADL	-2,3 (0,6) (-3,63, -1,03) n ^a = 10
Całkowity wynik MGC	-8,8 (1,9) (-12,92, -4,70) n ^a = 10

^an to liczba pacjentów w 26. tygodniu

Skróty: CI – przedział ufności (ang. confidence interval); LS – metoda najmniejszych kwadratów (ang. least squares); MG-ADL – skala oceny czynności życia codziennego w miastonii (ang. Myasthenia Gravis Activities of Daily Living); MGC – Myasthenia Gravis Composite; QMG – ilościowa skala oceny nasilenia miastonii (ang. Quantitative Myasthenia Gravis); SEM – standardowy błąd średniej (ang. standard error of mean); VAS – wizualna skala analogowa (ang. visual analog scale)

W badaniu ECU-MG-303 osobę wykazującą odpowiedź kliniczną na podstawie całkowitego wyniku w skali QMG i MG-ADL definiowano jako pacjenta, u którego zaobserwowano poprawę o co najmniej, odpowiednio, 5 punktów i 3 punkty w stosunku do punktu początkowego. Odsetek osób wykazujących odpowiedź kliniczną wg wyników w skali QMG i MG-ADL w 26. tygodniu przy braku leczenia ratunkowego wynosił, odpowiednio, 70% i 50%. 10 pacjentów, którzy odbyli wizytę w 26. tygodniu, uzyskało w 26. tygodniu poprawę statusu po leczeniu wg klasyfikacji MGFA-PIS (MGFA Post-Interventional Status). Siedmiu (70%) pacjentów osiągnęło stan minimalnej manifestacji objawów opornej na leczenie gMG w 26. tygodniu.

W głównym okresie leczenia u 1 pacjenta (9,1%) zaobserwowano zdarzenie związane z pogorszeniem stanu klinicznego (przełom miasteniczny), wymagające zastosowania leczenia ratunkowego (wymiany osocza), które podano między wizytami w 22. i 24. tygodniu. Wskutek tego zdarzenia, decyzją lekarza, u tego pacjenta nie wykonano ocen w skali QMG, MG-ADL ani innych ocen skuteczności po 20. tygodniu i pacjent nie przeszedł do przedłużenia badania. W okresie przedłużenia badania u kolejnych 2 pacjentów wystąpiło pogorszenie stanu klinicznego (przełom miasteniczny) wymagające zastosowania leczenia ratunkowego (wymiany osocza i podania IVIg w związku z pogorszeniem stanu klinicznego w jednym przypadku oraz podania IVIg i 2 dawek uzupełniających ekulizumabu w drugim przypadku).

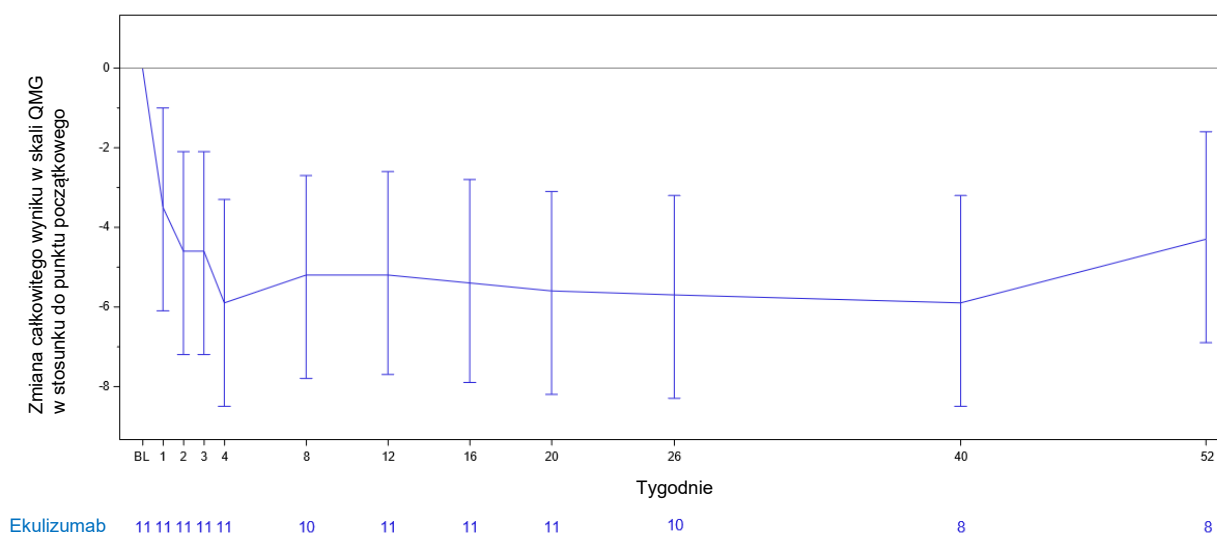
W całym okresie badania u dzieci i młodzieży z oporną na leczenie gMG (badanie ECU-MG-303), ze względu na poprawę objawów MG u 4 na 11 pacjentów (36,4%) zmniejszono dobową dawkę IST lub antycholinesterazy. Dodatkowo, u jednego pacjenta (9,1%) zmniejszono, a następnie zwiększono dobową dawkę w okresie przedłużenia badania w związku z poprawą i pogorszeniem (odpowiednio)

objawów MG, a u 1 pacjenta ze względu na pogorszenie objawów MG rozpoczęto nowe leczenie kortykosteroidami.

Skuteczność długoterminowego stosowania

Wszyscy pacjenci, którzy ukończyli główny okres leczenia (N = 10), przeszli do przedłużenia badania obejmującego 208 tygodni leczenia. Tylko dwóch pacjentów ukończyło okres przedłużenia badania. Ośmiu uczestników przerwało badanie w okresie przedłużenia, w tym 4 uczestników przeszło na dostępny komercyjnie produkt Soliris lub Ultomiris albo przeszło do innego trwającego badania produktu Ultomiris u dzieci i młodzieży.

W całym okresie badania u pacjentów utrzymywała się odpowiedź na leczenie na podobnym poziomie co odpowiedź stwierdzona podczas wstępnego okresu leczenia.



Rycina 3: Zmiana całkowitego wyniku w skali QMG w stosunku do punktu początkowego (średnia LS i 95% CI) niezależnie od leczenia ratunkowego w okresie od 1. tygodnia do 52. tygodnia według modelu powtarzanych pomiarów

Skróty: LS = metoda najmniejszych kwadratów (ang. least squares); CI = przedział ufności (ang. confidence interval).

Uwaga: Punkt początkowy definiuje się jako wartość otrzymana podczas ostatniej dostępnej oceny przed pierwszą infuzją badanego leku.

Uwaga: Estymaty oparte są na modelu mieszanym dla powtarzanych pomiarów (ang. mixed model for repeated measures, MMRM) obejmującym wizytę i wartość początkową.

Średnia równa 0. Wykorzystano strukturę kowariancji o symetrii złożonej.

Choroba ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Soliris w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu NMOSD (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka i metabolizm produktu leczniczego

Metabolizm

Przeciwciała ludzkie ulegają endocytozie i rozkładowi w komórkach układu siateczkowo-śródbłonkowego. Ekulizumab zawiera jedynie naturalnie występujące aminokwasy i nie ma znanych czynnych metabolitów. Przeciwciała ludzkie są katabolizowane głównie przez enzymy lizosomalne do niewielkich peptydów i aminokwasów.

Eliminacja

Nie przeprowadzono specjalnych badań mających na celu ocenę wątrobowej, nerkowej, oddechowej lub pokarmowej drogi wydalania (eliminacji) produktu leczniczego Soliris. W prawidłowych nerkach przeciwciała nie są wydalone i nie podlegają przesączaniu ze względu na swój rozmiar.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

U 40 pacjentów z PNH użyto jednokompartimentowego modelu w celu oszacowania parametrów farmakokinetycznych po podaniu dawek wielokrotnych. Średni klirens wynosił $0,31 \pm 0,12$ ml/h/kg, średnia objętość dystrybucji wynosiła $110,3 \pm 17,9$ ml/kg, a okres półtrwania w fazie eliminacji wynosił $11,3$ dnia $\pm 3,4$ dnia. Stan stacjonarny jest osiągany w ciągu 4 tygodni w przypadku stosowania dawkowania odpowiedniego dla osób dorosłych z PNH.

U pacjentów z PNH aktywność farmakodynamiczna bezpośrednio koreluje ze stężeniem ekulizumabu w surowicy, a minimalne stężenia na poziomie ≥ 35 mikrogramów/ml zazwyczaj wystarczają do całkowitego zahamowania aktywności hemolitycznej u większości pacjentów z PNH.

Druga populacyjna analiza farmakokinetyki z wykorzystaniem standardowego modelu jednokompartimentowego została przeprowadzona na podstawie danych dotyczących farmakokinetyki po podaniu dawek wielokrotnych, pochodzących od 37 pacjentów z aHUS, otrzymujących produkt Soliris zgodnie z zalecanym schematem w ramach badań C002A/B i C08-003A/B. W tym modelu klirens produktu Soliris u typowego pacjenta z aHUS o masie ciała 70 kg, wynosił 0,0139 l/h, a objętość dystrybucji 5,6 l. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosił 297 h (około 12,4 dni).

Drugi populacyjny model farmakokinetyczny został wykorzystany do analizy danych dotyczących farmakokinetyki po podaniu dawek wielokrotnych, pochodzących od 22 pacjentów pediatrycznych z aHUS otrzymujących produkt Soliris w ramach badania C10-003 zgodnie z zalecanym schematem. Klirens oraz objętość dystrybucji produktu Soliris były zależne od masy ciała, co stanowi podstawę do ustalenia dawkowania u pacjentów pediatrycznych na podstawie masy ciała (patrz punkt 4.2). Wartości klirensu produktu Soliris u pacjentów pediatrycznych z aHUS wynosiły 10,4; 5,3 oraz 2,2 ml/h przy masie ciała odpowiednio 70, 30 oraz 10 kg oraz objętości dystrybucji 5,23; 2,76 oraz 1,21 l. Okres półtrwania w fazie eliminacji pozostał niemal niezmienny, osiągając wartości w przedziale od 349 do 378 h (około 14,5 do 15,8 dnia).

Klirens oraz okres półtrwania ekulizumabu poddano ocenie również podczas interwencji związanych z wymianą osocza. W wyniku wymiany osocza dochodziło do około 50% zmniejszenia stężenia ekulizumabu w ciągu godzinowego zabiegu oraz do zmniejszenia okresu półtrwania ekulizumabu w fazie eliminacji do 52,4 godziny. Zalecane jest podanie dodatkowej dawki, jeżeli produkt leczniczy Soliris jest podawany pacjentom z aHUS otrzymującym osocze lub poddawany zabiegowi wymiany osocza (patrz punkt 4.2).

U wszystkich pacjentów z aHUS podawanie produktu leczniczego Soliris zgodnie z zaleceniami powodowało szybkie i trwale zmniejszenie aktywacji końcowej fazy dopełniacza. U pacjentów z aHUS aktywność farmakodynamiczna bezpośrednio koreluje ze stężeniem ekulizumabu w surowicy, a minimalne stężenia występujące pomiędzy dawkami około 50–100 mikrogramów/ml zazwyczaj wystarczają do całkowitego zahamowania aktywności hemolitycznej u wszystkich pacjentów z aHUS.

Parametry farmakokinetyczne są spójne w populacjach pacjentów z PNH, aHUS, oporną na leczenie gMG i NMOSD.

Aktywność farmakodynamiczna, mierzona na podstawie stężenia wolnego składnika C5 dopełniacza $<0,5$ $\mu\text{g/ml}$, jest skorelowana z praktycznie całkowitą blokadą końcowej fazy aktywacji dopełniacza u chorych na PNH, aHUS, oporną na leczenie gMG i NMOSD.

Szczególne populacje

Nie przeprowadzono badań mających na celu ocenę farmakokinetyki produktu leczniczego Soliris w szczególnych populacjach pacjentów w zależności od płci, rasy, wieku (osoby w podeszłym wieku)

bądź obecności niewydolności nerek lub wątroby. Populacyjna analiza farmakokinetyki (ang. Population PK, PopPK) przeprowadzona na danych zgromadzonych w badaniach z udziałem pacjentów z PNH, aHUS, gMG i NMOSD wykazała, że płeć, rasa, wiek (osoby w podeszłym wieku) bądź obecność niewydolności nerek lub wątroby nie wpływają na farmakokinetykę ekulizumabu.

Dzieci i młodzież

Farmakokinetyka ekulizumabu była oceniana w badaniu M07-005 u pacjentów pediatrycznych z PNH (w wieku od 11 do poniżej 18 lat), w badaniach C08-002, C08-003, C09-001r i C10-003 u pacjentów pediatrycznych z aHUS (w wieku od 2 miesięcy do poniżej 18 lat) oraz w badaniu ECU-MG-303 u pacjentów pediatrycznych z oporną na leczenie gMG (w wieku od 12 do poniżej 18 lat). Analiza PopPK wykazała, że u pacjentów z PNH, aHUS, oporną na leczenie gMG i NMOSD masa ciała stanowiła istotną zmienną towarzyszącą, wymagającą stosowania u dzieci i młodzieży dawkowania w oparciu o masę ciała.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Swoistość ekulizumabu dla białka C5 w surowicy ludzkiej oceniano w dwóch badaniach *in vitro*.

Reaktywność krzyżową tkanek na ekulizumab oceniano na podstawie wiązania w panelu 38 tkanek ludzkich. Ekspresja białka C5 w panelu tkanek ludzkich ocenianych w tym badaniu jest zgodna z opublikowanymi doniesieniami na temat ekspresji C5, gdyż C5 opisywano w mięśniach gładkich, mięśniach prążkowanych oraz w nabłonku kanalików bliższych nerki. Nie obserwowano nieoczekiwanej reaktywności krzyżowej z tkankami.

Nie przeprowadzono badań nad wpływem ekulizumabu na reprodukcję u zwierząt z powodu braku aktywności farmakologicznej u gatunków innych niż człowiek.

W 26-tygodniowym badaniu toksyczności przeprowadzonym na myszach z zastępczym przeciwciałem przeciwko mysiemu białku C5 leczenie nie miało wpływu na żaden z ocenianych parametrów toksyczności. W badaniu tym aktywność hemolityczna była skutecznie zahamowana zarówno u samic, jak i u samców myszy.

W badaniach toksyczności reprodukcyjnej u myszy z zastosowaniem zastępczego przeciwciała hamującego końcową fazę aktywacji dopełniacza, którego użyto do oceny bezpieczeństwa blokady białka C5 dopełniacza w odniesieniu do reprodukcji, nie zaobserwowano wyraźnych działań związanych z leczeniem ani działań niepożądanych. Badania te obejmowały ocenę płodności i wczesnego rozwoju zarodkowego, toksyczności rozwojowej oraz rozwoju przed- i poporodowego.

Gdy doszło do narażenia na przeciwciało ciężarnych samic w okresie organogenezy, zaobserwowano dwa przypadki dysplazji siatkówki i jeden przypadek przepukliny pępkowej w grupie 230 młodych urodzonych przez matki narażone na dawki przeciwciała większe niż stosowane u ludzi (ok. 4-krotnie przekraczające maksymalną dawkę produktu leczniczego Soliris zalecaną u ludzi w przeliczeniu na masę ciała); jednakże w wyniku narażenia nie zwiększyła się częstość poronień ani śmierci osesków.

Nie przeprowadzono na zwierzętach badań mających na celu ocenę potencjalnych działań genotoksycznych i rakotwórczych ekulizumabu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu diwodorofosforan
Disodu fosforan
Sodu chlorek
Polisorbat 80
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy.

Produkt leczniczy należy zużyć niezwłocznie po rozcieńczeniu. Wykazano jednak, że produkt zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 24 godziny w temperaturze 2°C–8°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C–8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Fiolki produktu Soliris w oryginalnym opakowaniu mogą zostać wyjęte z lodówki **tylko raz, na okres nie dłuższy niż 3 dni**. Pod koniec tego okresu produkt może zostać ponownie umieszczony w lodówce.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

30 ml koncentratu w fiolce ze szkła typu I z korkiem z gumy butylowej silikonowanej, kapsłem aluminiowym i zrywanym wieczkiem polipropylenowym.

Wielkość opakowania: jedna fiołka.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przed podaniem należy obejrzyć, czy przygotowany roztwór produktu Soliris nie zawiera cząstek stałych lub nie zmienił barwy. Nie używać, jeżeli widoczne są cząstki stałe lub roztwór zmienił barwę.

Instrukcja użycia

Rekonstytucję i rozcieńczanie należy przeprowadzać zgodnie z zasadami dobrej praktyki, zwłaszcza pod względem aseptyki.

Pobrać całkowitą ilość produktu Soliris z fiolki (fiolek) za pomocą jałowej strzykawki.

Przenieść zalecaną dawkę do worka infuzyjnego.

Rozcieńczyć produkt Soliris do końcowego stężenia 5 mg/ml, dodając do worka infuzyjnego roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań, roztwór chlorku sodu 4,5 mg/ml (0,45%) do wstrzykiwań lub 5% roztwór wodny dekstrozy, jako rozcieńczalnik.

Końcowa objętość rozcieńczonego roztworu o stężeniu 5 mg/ml wynosi 60 ml w przypadku dawek 300 mg, 120 ml w przypadku dawek 600 mg, 180 ml w przypadku dawek 900 mg lub 240 ml w przypadku dawek 1200 mg. Roztwór powinien być klarowny i bezbarwny.

Delikatnie wstrząsnąć worek infuzyjny, zawierający rozcieńczony roztwór, w celu dokładnego wymieszania produktu leczniczego i rozcieńczalnika.

Przed podaniem rozcieńczony roztwór należy pozostawić do ogrzania w temperaturze pokojowej.

Należy usunąć wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego pozostałe w fiolce.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/393/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 czerwca 2007
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18 czerwca 2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA
ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców biologicznej substancji czynnej

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

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

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

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Almac Pharma Services
22 Seagoe Industrial Estate
Craigavon BT63 5QD
Wielka Brytania

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk management plan, RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka

Podmiot odpowiedzialny uzgodni szczegóły dotyczące systemu dystrybucji produktu leczniczego wydawanego z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania oraz materiałów edukacyjnych, w tym karty dla pacjenta dotyczącej bezpieczeństwa stosowania, ze wszystkimi Władzami Krajowymi oraz jest zobowiązany do wdrożenia takich programów na szczeblu krajowym, aby zagwarantować, że:

1. Cały personel medyczny, który ma możliwość przepisywania ekulizumabu, otrzyma odpowiednie materiały edukacyjne.
2. Każdy pacjent leczony ekulizumabem otrzyma kartę dla pacjenta dotyczącą bezpieczeństwa stosowania.
3. Podanie leku będzie możliwe wyłącznie po uzyskaniu pisemnego potwierdzenia, że pacjent został zaszczepiony lub zostanie zaszczepiony przeciwko meningokokom i otrzymał zapobiegawczo antybiotyk.
4. Osoby przepisujące produkt otrzymają przypomnienia o szczepieniach.

Materiały edukacyjne powinny być zaakceptowane przez odpowiednie władze krajowe i zawierać następujące elementy:

- Charakterystykę Produktu Leczniczego
- zalecenia dla lekarzy dotyczące przepisywania leku
- ulotkę dołączoną do opakowania
- broszury informacyjne dla pacjenta i (lub) rodzica
- kartę dla pacjenta dotyczącą bezpieczeństwa stosowania.

Zalecenia dla lekarzy dotyczące przepisywania leku powinny być przygotowane osobno dla każdego wskazania i zawierać przedstawione niżej kluczowe informacje.

- Leczenie ekulizumabem zwiększa ryzyko wystąpienia ciężkich zakażeń oraz posocznicy, w szczególności powodowanych przez bakterie *Neisseria meningitidis* i inne gatunki z rodzaju *Neisseria*, w tym rzeżączki rozsianej.
- Każdego pacjenta należy obserwować, czy nie wystąpiły u niego objawy zakażenia meningokokowego.
- Konieczne jest szczepienie pacjenta przeciwko *Neisseria meningitidis* na dwa tygodnie przed rozpoczęciem stosowania ekulizumabu i zapobiegawcze podawanie antybiotyków.

- Konieczne jest szczepienie dzieci przeciwko pneumokokom oraz bakteriom *Haemophilus influenzae* przed rozpoczęciem leczenia ekulizumabem.
- U pacjentów leczonych ekulizumabem istnieje istotne ryzyko wystąpienia zakażenia grzybiczego wywołanego przez *Aspergillus*. Osoby należące do fachowego personelu medycznego należy pouczyć, aby zwracały uwagę na czynniki ryzyka oraz przedmiotowe i podmiotowe objawy zakażenia grzybiczego wywołanego przez *Aspergillus*. W celu zmniejszenia ryzyka osobom tym należy udzielić praktycznej porady.
- Mogą wystąpić reakcje poinfuzyjne, między innymi reakcja anafilaktyczna; zaleca się obserwowanie pacjenta po infuzji.
- Ryzyko pojawienia się przeciwciał specyficznych względem ekulizumabu.
- Ryzyko ciężkiej hemolizy po przerwaniu leczenia ekulizumabem lub w razie opóźnienia podania, kryteria wystąpienia, wymagana obserwacja po zaprzestaniu leczenia oraz proponowane sposoby leczenia (dotyczy wyłącznie pacjentów z PNH).
- Ryzyko wystąpienia powikłań w postaci ciężkiej mikroangiopatii zakrzepowej po przerwaniu leczenia ekulizumabem lub w razie opóźnienia podania, jej objawy przedmiotowe i podmiotowe, obserwacja oraz sposoby leczenia (dotyczy wyłącznie pacjentów z aHUS).
- Ryzyko wystąpienia znacznego zaostrzenia lub nawrotu choroby po przerwaniu leczenia ekulizumabem (dotyczy pacjentów z oporną na leczenie gMG).
- Konieczne jest udzielenie wyjaśnień oraz upewnienie się, że pacjent i (lub) opiekun zrozumiał:
 - ryzyko związane z leczeniem ekulizumabem;
 - objawy przedmiotowe i podmiotowe posocznicy lub ciężkiego zakażenia oraz zalecane sposoby działania;
 - zalecenia dla pacjenta i (lub) opiekuna oraz ich treść;
 - konieczność noszenia przez pacjenta przy sobie karty dla pacjenta dotyczącej bezpieczeństwa stosowania oraz informowania pracowników ochrony zdrowia, że pacjent przyjmuje ekulizumab;
 - wymagania związane ze szczepieniami i zapobiegawczym stosowaniem antybiotyków;
 - wprowadzenie do rejestrów.
- Szczegóły rejestrów PNH i aHUS oraz sposób rejestracji pacjentów.

Zalecenia dla pacjenta i (lub) rodzica powinny zawierać przedstawione niżej kluczowe informacje:

- Leczenie ekulizumabem zwiększa ryzyko wystąpienia ciężkich zakażeń, w szczególności powodowanych przez *Neisseria meningitidis* i inne gatunki *Neisseria*, w tym rzeżączki rozsiaanej.
- Opis przedmiotowych i podmiotowych objawów ciężkich zakażeń oraz informacja o konieczności natychmiastowego uzyskania pomocy lekarskiej.
- Karta dla pacjenta dotycząca bezpieczeństwa stosowania, informacja o konieczności noszenia jej przy sobie oraz informowania pracowników ochrony zdrowia o tym, że pacjent przyjmuje ekulizumab.
- Znaczenie szczepień przeciwko meningokokom przed rozpoczęciem leczenia ekulizumabem i zapobiegawczego stosowania antybiotyków.
- Potrzeba szczepienia dzieci przeciwko pneumokokom oraz bakteriom *Haemophilus influenzae* przed rozpoczęciem leczenia ekulizumabem.
- Ryzyko wystąpienia reakcji na infuzję dożylną podczas podawania ekulizumabu, w tym reakcji anafilaktycznej; konieczność obserwacji klinicznej po infuzji.
- Ryzyko wystąpienia powikłań w postaci ciężkiej mikroangiopatii zakrzepowej (dotyczy pacjentów z aHUS) po przerwaniu i (lub) opóźnieniu leczenia ekulizumabem, jej przedmiotowe i podmiotowe objawy oraz zalecenie skonsultowania się z lekarzem przepisującym ekulizumab przed zaprzestaniem podawania leku lub opóźnieniem podania dawki.
- Ryzyko wystąpienia ciężkiej hemolizy (dotyczy pacjentów z PNH) po przerwaniu i (lub) opóźnieniu leczenia ekulizumabem, jej przedmiotowe i podmiotowe objawy oraz zalecenie skonsultowania się z lekarzem przepisującym ekulizumab przed zaprzestaniem podawania leku lub opóźnieniem podania dawki.
- Ryzyko wystąpienia znacznego zaostrzenia lub nawrotu choroby po przerwaniu leczenia ekulizumabem lub w razie opóźnienia podania oraz zalecenie skonsultowania się z lekarzem

przepisującym lek przed zaprzestaniem lub opóźnieniem jego podawania (dotyczy pacjentów z oporną na leczenie gMG).

- Wprowadzenie do rejestrów.

Karta dla pacjenta dotycząca bezpieczeństwa stosowania powinna zawierać:

- opis przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażenia oraz posocznicy;
- ostrzeżenie dotyczące konieczności natychmiastowej pomocy lekarskiej, jeżeli powyższe wystąpią;
- oświadczenie, że pacjent przyjmuje ekulizumab;
- dane kontaktowe, pod którymi lekarz może uzyskać dalsze informacje.

*Podmiot odpowiedzialny powinien przysyłać coroczne przypomnienie do lekarzy lub farmaceutów, którzy przepisują i (lub) wydają ekulizumab, dotyczące sprawdzenia, czy szczepienia lub powtórne szczepienia przeciwko *Neisseria meningitidis* są konieczne u pacjentów leczonych ekulizumabem.*

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Etykieta na pudełku tekturowym

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Soliris 300 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Ekulizumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna fiolka o pojemności 30 ml zawiera 300 mg ekulizumabu (10 mg/ml).

Ekulizumab jest humanizowanym, monoklonalnym przeciwciałem IgG_{2/4} k wytwarzanym w linii komórek NS0 techniką rekombinacji DNA.

Po rozcieńczeniu, końcowe stężenie roztworu do infuzji wynosi 5 mg/ml.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Chlorek sodu, disodu fosforan, sodu diwodorofosforan, polisorbitat 80 oraz woda do wstrzykiwań. **Patrz ulotka w celu dalszych informacji.**

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
1 fiolka o pojemności 30 ml (10 mg/ml)

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Do podania dożylnego.
Rozcieńczyć przed użyciem.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)
Produkt leczniczy należy zużyć w ciągu 24 godzin po rozcieńczeniu.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Podmiot odpowiedzialny:

Alexion Europe SAS

103-105 rue Anatole France

92300 Levallois-Perret

Francja

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/393/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Fiolka jednorazowego użytku ze szkła typu I

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Soliris 300 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Ekulizumab
Do podania dożylnego

2. SPOSÓB PODAWANIA

Rozcieńczyć przed użyciem.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

30 ml (10 mg/ml)

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Soliris 300 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji ekulizumab

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Soliris i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Soliris
3. Jak stosować lek Soliris
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Soliris
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Soliris i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Soliris

Lek Soliris zawiera substancję czynną ekulizumab, należącą do grupy leków określanych jako przeciwciała monoklonalne. Ekulizumab wiąże się w organizmie z określonym białkiem wywołującym zapalenie i hamuje działanie tego białka. W ten sposób lek zapobiega atakowaniu i niszczeniu przez organizm podatnych na uszkodzenia komórek krwi, nerek, mięśni lub nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego.

W jakim celu stosuje się lek Soliris

Napadowa nocna hemoglobinuria

Lek Soliris stosuje się w leczeniu pacjentów dorosłych i dzieci ze szczególną chorobą układu krwiotwórczego określaną jako napadowa nocna hemoglobinuria (PNH, ang. Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria). U pacjentów z PNH dochodzi do niszczenia krwinek czerwonych i zmniejszenia ich liczby (niedokrwistość) i w następstwie do zmęczenia, trudności w funkcjonowaniu, bólów, ciemnego zabarwienia moczu, skrócenia oddechu i zakrzepów krwi. Ekulizumab może hamować reakcję zapalną organizmu i osłabiać jego zdolność atakowania i niszczenia własnych, podatnych na uszkodzenia, krwinek PNH.

Atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy

Lek Soliris stosuje się również w leczeniu pacjentów dorosłych i dzieci ze szczególną chorobą układu krwiotwórczego i nerek, określaną jako atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy (aHUS, ang. Hemolytic Uremic Syndrome). U pacjentów z aHUS może dochodzić do stanu zapalnego w obrębie nerek i komórek krwi, w tym płytek krwi, co może prowadzić do: zmniejszenia się liczby komórek krwi (małopłytkowość i niedokrwistość), pogorszenia lub ustania czynności nerek, zakrzepów krwi, zmęczenia i trudności w funkcjonowaniu. Ekulizumab może hamować reakcję zapalną organizmu i blokować jego zdolność atakowania i niszczenia własnych, podatnych na uszkodzenia, komórek krwi i nerek.

Oporna na leczenie uogólniona miastenia rzekomoporaźna

Lek Soliris jest także stosowany w leczeniu pacjentów dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych z atakującą mięśnie chorobą nazywaną uogólnioną miastenią rzekomoporaźną (gMG, ang. generalized myasthenia gravis). U pacjentów z gMG układ immunologiczny może atakować i niszczyć mięśnie,

prowadząc do ich znacznego osłabienia, upośledzenia zdolności poruszania się, skrócenia oddechu, skrajnego zmęczenia, ryzyka zachłyśnięcia i znacznego upośledzenia czynności życia codziennego. Lek Soliris może zablokować odpowiedź zapalną organizmu i jego zdolność do atakowania i niszczenia własnych mięśni, co skutkuje poprawą skurczu mięśni, a tym samym zmniejszeniem objawów choroby i jej wpływu na czynności dnia codziennego. Lek Soliris jest szczególnie wskazany do stosowania u pacjentów, u których w dalszym ciągu występują objawy mimo leczenia z zastosowaniem innych dostępnych leków na miastenię rzekomoporaźną.

Choroby ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego

Lek Soliris jest stosowany również w leczeniu dorosłych pacjentów z pewnymi chorobami, które atakują głównie nerwy wzrokowe i rdzeń kręgowy, nazywanymi chorobami ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD, ang. neuromyelitis optica spectrum disorders). U pacjentów z NMOSD układ immunologiczny atakuje i niszczy nerwy wzrokowe i rdzeń kręgowy, co może prowadzić do utraty wzroku w jednym oku lub obojgu oczach, osłabienia lub porażenia nóg lub rąk, bolesnych skurczów, utraty czucia i znacznego upośledzenia czynności życia codziennego. Lek Soliris może zablokować odpowiedź zapalną organizmu oraz jego zdolność do atakowania i niszczenia własnych nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego, co skutkuje złagodzeniem objawów choroby i jej wpływu na czynności życia codziennego.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Soliris

Kiedy nie stosować leku Soliris

- Jeśli pacjent ma uczulenie na ekulizumab, białka pochodzące z produktów pochodzenia mysiego, inne przeciwciała monoklonalne lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- Jeśli pacjent nie był zaszczepiony przeciwko meningokokom (chyba że przyjmuje w celu zmniejszenia ryzyka zakażenia antybiotyki przez 2 tygodnie od momentu szczepienia).
- Jeśli u pacjenta występuje zakażenie meningokokowe.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Ostrzeżenie dotyczące zakażeń meningokokowych i innych zakażeń wywoływanych przez bakterie z rodzaju *Neisseria*

Stosowanie leku Soliris może obniżać naturalną odporność na zakażenia, szczególnie wywołane przez niektóre drobnoustroje, które mogą wywoływać zakażenie meningokokowe (ciężkie zakażenie opon mózgowych i posocznice) oraz inne zakażenia wywoływane przez *Neisseria*, w tym rzeżączkę rozsianą.

Przed przyjęciem leku Soliris należy skonsultować się z lekarzem, aby co najmniej 2 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia otrzymać szczepienie przeciwko *Neisseria meningitidis* – bakteriom powodującym zakażenie meningokokowe oraz rozpocząć przyjmowanie antybiotyków przez 2 tygodnie od momentu zaszczepienia w celu zmniejszenia ryzyka zakażenia. Należy upewnić się, że poprzednie szczepienie przeciwko zakażeniu meningokokowemu wciąż zapewnia odporność. Należy także mieć świadomość tego, że szczepienie może nie zapobiegać całkowicie tego typu zakażeniu. Zgodnie z zaleceniami obowiązującymi w poszczególnych krajach lekarz może dojść do wniosku, że konieczne jest podjęcie dodatkowych środków zapobiegania zakażeniu.

Jeśli u pacjenta występuje ryzyko rzeżączki, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty po radę przed zastosowaniem tego leku.

Objawy zakażenia meningokokowego

Ze względu na znaczenie szybkiego rozpoznawania i leczenia niektórych rodzajów zakażeń podczas stosowania leku Soliris pacjent otrzyma kartę opisującą typowe objawy zakażenia. Kartę zatytułowaną „Karta bezpieczeństwa pacjenta” należy zawsze nosić przy sobie.

Jeśli wystąpi którykolwiek z poniższych objawów, należy o tym niezwłocznie poinformować lekarza:

- ból głowy z nudnościami lub wymiotami,
- ból głowy ze sztywnością karku lub pleców,
- gorączka,
- wysypka,
- uczucie splątania,
- silne bóle mięśni z objawami podobnymi jak w grypie,
- nadwrażliwość na światło.

Leczenie zakażenia meningokokowego podczas podróży

Pacjentom, którzy odbywają dalekie podróże, podczas których nie mogą skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub nie mają możliwości otrzymania leczenia, lekarz może zapobiegawczo wystawić receptę na antybiotyk przeciwko *Neisseria meningitidis*, który należy nosić przy sobie. Jeśli wystąpi którykolwiek z wymienionych powyżej objawów, należy przyjąć antybiotyk, zgodnie z zaleceniami. Należy jednak wziąć pod uwagę, że konieczny jest jak najszybszy kontakt z lekarzem, nawet jeśli samopoczucie poprawi się po przyjęciu antybiotyków.

Zakażenia

Przed rozpoczęciem stosowania leku Soliris należy poinformować lekarza o występowaniu jakichkolwiek zakażeń.

Reakcje alergiczne

Lek Soliris zawiera białko, a białka mogą u niektórych osób powodować reakcje uczuleniowe.

Dzieci i młodzież

Pacjentów w wieku poniżej 18 lat należy zaszczepić przeciwko zakażeniom wywołanym przez *Haemophilus influenzae* i pneumokoki.

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma specjalnych zaleceń dotyczących leczenia pacjentów w wieku 65 lat i starszych.

Lek Soliris a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Kobiety w wieku rozrodczym

U kobiet, które mogą zajść w ciążę, należy rozważyć stosowanie skutecznej metody antykoncepcji w trakcie leczenia i do 5 miesięcy po jego zakończeniu.

Ciąża/karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Soliris nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Lek Soliris zawiera sód

Po rozcieńczeniu roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań produkt leczniczy zawiera 0,88 g sodu (głównego składnika soli kuchennej) w 240 ml roztworu przy dawce maksymalnej, co odpowiada 44,0% zalecanej maksymalnej dobowej dawki sodu u osób dorosłych. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

Po rozcieńczeniu roztworem chlorku sodu 4,5 mg/ml (0,45%) do wstrzykiwań produkt leczniczy zawiera 0,67 g sodu (głównego składnika soli kuchennej) w 240 ml roztworu przy dawce maksymalnej, co odpowiada 33,5% zalecanej maksymalnej dobowej dawki sodu u osób dorosłych. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

Lek Soliris zawiera polisorbata 80

Ten lek zawiera 6,6 mg polisorbata 80 w każdej fiolce (fiolka 30 ml), co odpowiada ilości 0,66 mg/kg mc. lub mniejszej przy maksymalnej dawce w przypadku pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży o masie ciała powyżej 10 kg oraz odpowiada ilości 1,32 mg/kg mc. lub mniejszej przy maksymalnej dawce w przypadku dzieci i młodzieży o masie ciała od 5 do <10 kg. Polisorbata mogą powodować reakcje alergiczne. Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta występują jakiegokolwiek znane reakcje alergiczne.

3. Jak stosować lek Soliris

Na co najmniej 2 tygodnie przed rozpoczęciem stosowania leku Soliris lekarz podaje szczepionkę przeciwko zakażeniu meningokokowemu, o ile szczepionka taka nie została podana wcześniej lub jeśli szczepionka podana wcześniej nie zapewnia już odpowiedniej odporności. Dziecku w wieku poniżej wieku szczepień lub tym, którzy nie zostali zaszczepieni co najmniej 2 tygodnie przed rozpoczęciem stosowania leku Soliris, lekarz przepisze antybiotyki do momentu upływu 2 tygodni po zaszczepieniu w celu zmniejszenia ryzyka zakażenia.

Lekarz zaszczepi pacjenta poniżej wieku 18 lat przeciwko zakażeniom wywołanym przez bakterie *Haemophilus influenzae* i pneumokoki, zgodnie z krajowymi zaleceniami dotyczącymi szczepień dla określonej grupy wiekowej.

Instrukcje prawidłowego użycia

Lek będzie podawany przez lekarza lub inną osobę z personelu medycznego w postaci infuzji dożylniej rozcieńczonego roztworu z fiolki leku Soliris, umieszczonego w worku kroplówki, przez rurkę, bezpośrednio do jednej z żył pacjenta. Zaleca się rozpoczynanie leczenia od tak zwanej fazy leczenia początkowego, trwającej 4 tygodnie, po której następuje faza leczenia podtrzymującego.

Jeśli lek jest stosowany w leczeniu PNH

Dorośli:

- Faza leczenia początkowego:
Co tydzień przez pierwsze cztery tygodnie lekarz będzie podawać w infuzji dożylniej rozcieńczony roztwór leku Soliris. Każda infuzja będzie zawierać dawkę 600 mg (2 fiolki po 30 ml) i potrwa 25–45 minut (35 minut $\pm$ 10 minut).
- Faza leczenia podtrzymującego:
 - W piątym tygodniu lekarz poda w infuzji dożylniej rozcieńczony lek Soliris w dawce 900 mg (3 fiolki po 30 ml), w czasie 25–45 minut (35 minut $\pm$ 10 minut).
 - Po piątym tygodniu lekarz będzie podawał w infuzji dożylniej rozcieńczony roztwór leku Soliris w dawce 900 mg co dwa tygodnie w ramach dłuższego leczenia.

Jeśli lek jest stosowany w leczeniu aHUS, opornej na leczenie gMG lub NMOSD

Dorośli:

- Faza leczenia początkowego:
Co tydzień przez pierwsze cztery tygodnie lekarz będzie podawać w infuzji dożylniej rozcieńczony roztwór leku Soliris. Każda infuzja będzie zawierać dawkę 900 mg (3 fiolki po 30 ml) i potrwa 25–45 minut (35 minut $\pm$ 10 minut).
- Faza leczenia podtrzymującego:
 - W piątym tygodniu lekarz poda w infuzji dożylniej rozcieńczony lek Soliris w dawce 1200 mg (4 fiolki po 30 ml), w czasie 25–45 minut (35 minut $\pm$ 10 minut).
 - Po piątym tygodniu lekarz będzie podawał 1200 mg rozcieńczonego leku Soliris leku co dwa tygodnie w ramach dłuższego leczenia.

Dzieciom i młodzieży z PNH, aHUS lub oporną na leczenie gMG oraz osobom o masie ciała wynoszącej 40 kg lub więcej należy podać dawkę dla dorosłych.

Dzieciom i młodzieży z PNH, aHUS lub oporną na leczenie gMG oraz osobom o masie ciała wynoszącej poniżej 40 kg należy podać mniejszą dawkę, zależną od masy ciała. Lekarz prowadzący określi tę dawkę.

Stosowanie u dzieci i młodzieży z PNH i aHUS w wieku poniżej 18 lat:

Masa ciała	Faza leczenia początkowego	Faza leczenia podtrzymującego
Od 30 do <40 kg	600 mg co tydzień przez pierwsze 2 tygodnie	900 mg w 3. tygodniu; następnie 900 mg co 2 tygodnie
Od 20 do <30 kg	600 mg co tydzień przez pierwsze 2 tygodnie	600 mg w 3. tygodniu; następnie 600 mg co 2 tygodnie
Od 10 do <20 kg	600 mg pojedyncza dawka w 1. tygodniu	300 mg w 2. tygodniu; następnie 300 mg co 2 tygodnie
Od 5 do <10 kg	300 mg pojedyncza dawka w 1. tygodniu	300 mg w 2. tygodniu; następnie 300 mg co 3 tygodnie

Pacjenci, których poddano wymianie osocza, mogą otrzymać dodatkowe dawki leku Soliris.

Po każdej infuzji dożylny pacjent będzie obserwowany przez około jedną godzinę. Należy dokładnie przestrzegać zaleceń lekarskich.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Soliris

W razie podejrzenia przypadkowego przyjęcia większej niż przepisana dawki leku Soliris należy skontaktować się z lekarzem w celu uzyskania porady.

Pominięcie wizyty związanej z otrzymaniem leku Soliris

W razie niezgłoszenia się na umówioną wizytę należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem w celu uzyskania porady; patrz też poniższe informacje „Przerwanie stosowania leku Soliris”.

Przerwanie stosowania leku Soliris w PNH

Przerwanie lub zakończenie stosowania leku Soliris może spowodować szybki nawrót objawów PNH w większym nasileniu. Lekarz prowadzący omówi z pacjentem możliwe działania niepożądane oraz wyjaśni związane z tym ryzyko. Lekarz proponuje pacjentowi uważną obserwację przez co najmniej 8 tygodni.

Zagrożenia związane z odstawieniem leku Soliris obejmują nasilenie niszczenia krwinek czerwonych, co może spowodować:

- znaczne zmniejszenie liczby krwinek czerwonych we krwi (niedokrwistość),
- splątanie (dezorientację) lub zaburzenie czujności,
- bóle w klatce piersiowej lub objawy dławicy piersiowej,
- podwyższenie poziomu kreatyniny w surowicy (problemy z nerkami) lub
- zakrzepicę (powstawanie zakrzepów krwi).

W razie wystąpienia któregośkolwiek z tych objawów należy skontaktować się z lekarzem.

Przerwanie stosowania leku Soliris w aHUS

Przerwanie lub zakończenie stosowania leku Soliris może spowodować nawrót objawów aHUS.

Lekarz prowadzący omówi z pacjentem możliwe działania niepożądane oraz wyjaśni związane z tym ryzyko. Lekarz proponuje pacjentowi uważną obserwację.

Ryzyko związane z odstawieniem leku Soliris obejmuje nasilenie stanu zapalnego związanego z płytkami krwi, co może powodować:

- znaczne zmniejszenie liczby płytek krwi (małopłytkowość),
- znaczne nasilenie niszczenia czerwonych krwinek,
- zmniejszenie ilości oddawanego moczu (problemy z nerkami),
- zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy (problemy z nerkami),
- splątanie (dezorientację) lub zaburzenie czujności,
- ból w klatce piersiowej lub dławicę piersiową,
- duszność, lub
- zakrzepicę (powstawanie zakrzepów krwi).

W razie wystąpienia któregokolwiek z tych objawów należy skontaktować się z lekarzem.

Przerwanie stosowania leku Soliris w odpornej na leczenie gMG

Przerwanie lub zakończenie stosowania leku Soliris może spowodować nawrót objawów gMG. Przed przerwaniem stosowania leku Soliris należy skonsultować się z lekarzem. Omówi on z pacjentem możliwe działania niepożądane oraz ryzyko. Dodatkowo lekarz zaproponuje pacjentowi uważną obserwację.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Przerwanie stosowania leku Soliris w NMOSD

Przerwanie lub zakończenie stosowania leku Soliris może spowodować pogorszenie przebiegu lub wystąpienie rzutu NMOSD. Przed przerwaniem stosowania leku Soliris należy skonsultować się z lekarzem. Omówi on z pacjentem możliwe działania niepożądane oraz ryzyko. Dodatkowo lekarz zaproponuje pacjentowi uważną obserwację.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Przed rozpoczęciem leczenia lekarz omówi z pacjentem możliwe działania niepożądane oraz wyjaśni zagrożenia i korzyści związane ze stosowaniem leku Soliris.

Najpoważniejszym działaniem niepożądanym była posocznica meningokokowa.

Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy zakażenia meningokokowego (patrz punkt 2

Ostrzeżenie dotyczące zakażeń meningokokowych i innych zakażeń wywoływanych przez bakterie z rodzaju *Neisseria*), należy natychmiast zwrócić się do lekarza.

W razie jakichkolwiek wątpliwości dotyczących wymienionych poniżej działań niepożądanych należy zwrócić się do lekarza o wyjaśnienie.

Bardzo często (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób): ból głowy.

Często (mogą wystąpić nie częściej niż 1 na 10 osób):

- zakażenie płuc (zapalenie płuc), przeziębienie (zapalenie nosa i gardła), zakażenie układu moczowego (dróg moczowych);
- mała liczba białych krwinek (leukopenia), zmniejszenie liczby czerwonych krwinek powodujące bladość skóry, osłabienie lub zadyszkę;
- bezsenność;
- zawroty głowy, wysokie ciśnienie krwi;
- zakażenia górnych dróg oddechowych, kaszel, ból gardła (ból gardła i krtani), zapalenie oskrzeli, opryszczka (zakażenia wirusem opryszczki);
- biegunka, wymioty, nudności, bóle brzucha, wysypka, utrata włosów (łysienie), swędzenie skóry (świąd);
- bóle stawów (rąk i nóg), bóle kończyn (rąk i nóg);

- gorączka, uczucie zmęczenia, dolegliwości grypopodobne;
- reakcje związane z infuzją.

Niezbyt często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób):

- ciężkie zakażenia (zakażenia meningokokowe), posocznica, wstrząs septyczny, zakażenia wirusowe, zakażenie dolnych dróg oddechowych, grypa żołądkowa (zakażenie w obrębie żołądka i jelit), zapalenie pęcherza;
- zakażenie, zakażenie grzybicze, zbieranie się ropy (ropień), zapalenie tkanki łącznej, grypa, zapalenie zatok, zakażenie zęba (ropień), zakażenie dziąseł;
- stosunkowo mała liczba płytek krwi (małopłytkowość), mała liczba limfocytów – szczególnego rodzaju białych krwinek (limfopenia), uczucie kołatania serca;
- ciężkie reakcje alergiczne powodujące trudności w oddychaniu i zawroty głowy (reakcja anafilaktyczna), nadwrażliwość;
- utrata apetytu;
- depresja, lęk, wahania nastroju, zaburzenia snu;
- uczucie mrowienia w różnych częściach ciała (parestezje), drżenie, zaburzenia smaku, omdlenia;
- niewyraźne widzenie;
- dzwonienie w uszach, zawroty głowy;
- nagłe i szybkie pojawienie się bardzo wysokiego ciśnienia krwi, niskie ciśnienie krwi, uderzenia gorąca, zaburzenia żylne;
- duszność (trudności z oddychaniem), krwawienie z nosa, zatłoczony nos (przekrwienie błony śluzowej nosa), podrażnienie gardła, katar (wodnisty katar);
- zapalenie otrzewnej (tkanki, która pokrywa większość narządów w jamie brzusznej), zaparcia, dolegliwości żołądkowe po posiłkach (niestrawność), wzdęcia brzucha;
- pokrzywka, zaczerwienienie skóry, sucha skóra, czerwone lub fioletowe plamy pod skórą, nadmierna potliwość, zapalenie skóry;
- kurcze mięśni, bóle mięśni, bóle pleców i szyi, bóle kości;
- zaburzenia czynności nerek, trudności z oddawaniem moczu lub ból w czasie oddawania moczu (dyzuria), krew w moczu;
- samoistna erekcja prącia;
- obrzęk, dolegliwości w obrębie klatki piersiowej, uczucie osłabienia (astenia), ból w klatce piersiowej, ból w miejscu infuzji, dreszcze;
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zmniejszenie proporcji objętości krwi zajmowanej przez czerwone krwinki, zmniejszenie w czerwonych krwinkach zawartości białka, które przenosi tlen.

Rzadko (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1 000 osób):

- zakażenie grzybicze (zakażenie wywołane przez *Aspergillus*), zakażenia stawów (bakteryjne zapalenie stawów), zakażenie wywołane przez *Haemophilus*, liszajec, choroba bakteryjna przenoszona drogą płciową (rzeżączka);
- nowotwór skóry (czerniak), zaburzenie czynności szpiku kostnego;
- rozpad krwinek czerwonych (hemoliza), zlepianie się komórek, nieprawidłowy czynnik krzepnięcia, zaburzenia krzepnięcia;
- choroba z nadczynnością tarczycy (choroba Gravesa);
- niezwykle sny;
- podrażnienie oczu;
- siniaki;
- nieprawidłowy przepływ treści pokarmowej z żołądka z powrotem do przełyku, ból dziąseł;
- zażółcenie skóry i (lub) oczu (żółtaczką);
- przebarwienia skóry;
- kurcze mięśni ust, obrzęk stawów;
- zaburzenia miesiączkowania;
- nieprawidłowy wyciek podawanego leku poza żyłę, nieprawidłowe czucie w miejscu infuzji, uczucie gorąca.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Soliris

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i na etykiecie fiolki po: „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C–8°C).

Nie zamrażać.

Fiolki leku Soliris w oryginalnym opakowaniu mogą zostać wyjęte z lodówki **jeden raz, na okres nie dłuższy niż 3 dni**. Pod koniec tego okresu lek może zostać ponownie umieszczony w lodówce.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Lek po rozcieńczeniu należy zużyć w ciągu 24 godzin.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Soliris

- Substancją czynną leku jest ekulizumab (300 mg/30 ml w fiolce, co odpowiada stężeniu 10 mg/ml).
 - Pozostałe składniki to:
 - sodu diwodorofosforan
 - disodu fosforan
 - sodu chlorek
 - polisorbata 80 (pochodzenia roślinnego)
- Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań
- Lek Soliris zawiera sód i polisorbata 80. Patrz punkt 2.

Jak wygląda lek Soliris i co zawiera opakowanie

Soliris ma postać koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji (30 ml w fiolce – opakowanie zawiera 1 fiolkę).

Soliris jest klarownym i bezbarwnym roztworem.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Almac Pharma Services
22 Seagoe Industrial Estate
Craigavon BT63 5QD
Wielka Brytania

Alexion Pharma International Operations Limited

College Business and Technology Park
Blanchardstown Road North
Dublin 15
D15 R925
Irlandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

België/Belgique/Belgien

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

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Alexion Europe SAS
Tel: +353 1 800 882 840

Ísland

Alexion Pharma Nordics AB

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Alexion Europe SAS
Tel: +353 1 800 882 840

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.

Sími: +46 0 8 557 727 50

Tel: +421 2 5737 7777

Italia

Alexion Pharma Italy srl

Tel: +39 02 7767 9211

Suomi/Finland

Alexion Pharma Nordics AB

Puh/Tel: +46 0 8 557 727 50

Κύπρος

Alexion Europe SAS

Τηλ: +357 22490305

Sverige

Alexion Pharma Nordics AB

Tel: +46 0 8 557 727 50

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija

Tel: +371 67377100

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.

Instrukcja dotycząca stosowania dla fachowego personelu medycznego

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego

1. Postać, w jakiej występuje produkt leczniczy Soliris

Każda fiolka produktu leczniczego Soliris zawiera 300 mg substancji czynnej w 30 ml roztworu.

2. Przed podaniem

Rekonstytucję i rozcieńczanie należy przeprowadzać zgodnie z zasadami dobrej praktyki, zwłaszcza pod względem aseptyki.

Produkt Soliris powinien być przygotowywany do podania przez wykwalifikowany personel medyczny, z zastosowaniem techniki aseptycznej.

- Należy obejrzeć, czy w roztworze produktu Soliris nie występują cząstki stałe lub przebarwienia.
- Pobrać odpowiednią ilość produktu Soliris z fiolki (fiolek) za pomocą jałowej strzykawki.
- Przenieść zalecaną dawkę do worka infuzyjnego.
- Rozcieńczyć produkt Soliris do końcowego stężenia 5 mg/ml (dwukrotnie mniejszego od stężenia początkowego), dodając do worka infuzyjnego odpowiednią objętość rozcieńczalnika. W celu podania dawki 300 mg należy pobrać 30 ml produktu Soliris (10 mg/ml) i dodać 30 ml rozcieńczalnika. W celu podania dawki 600 mg należy pobrać 60 ml produktu Soliris i dodać 60 ml rozcieńczalnika. W celu podania dawki 900 mg należy pobrać 90 ml produktu Soliris i dodać 90 ml rozcieńczalnika. W celu podania dawki 1200 mg należy pobrać 120 ml produktu Soliris i dodać 120 ml rozcieńczalnika. Końcowa objętość rozcieńczonego roztworu produktu Soliris, o stężeniu 5 mg/ml, wynosi 60 ml w przypadku dawki 300 mg, 120 ml w przypadku dawki 600 mg, 180 ml w przypadku dawki 900 mg lub 240 ml w przypadku dawki 1200 mg. Rozcieńczalnikami są roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań, roztwór chlorku sodu 4,5 mg/ml (0,45%) do wstrzykiwań lub 5% roztwór wodny glukozy.
- Delikatnie wstrząsnąć worek infuzyjny, zawierający rozcieńczony roztwór produktu Soliris, w celu dokładnego wymieszania produktu leczniczego i rozcieńczalnika.
- Przed podaniem rozcieńczonego roztworu należy pozostawić go do ogrzania w temperaturze pokojowej (18°C–25°C).
- Rozcieńczonego roztworu produktu Soliris nie należy ogrzewać w kuchence mikrofalowej ani za pomocą żadnego źródła ciepła innego niż powietrze o temperaturze pokojowej.
- Należy usunąć wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego pozostałe w fiolce.
- Rozcieńczony roztwór produktu Soliris może być przechowywany przed podaniem w temperaturze 2°C–8°C, nie dłużej niż przez 24 godziny.

3. Podawanie

- Nie należy podawać produktu Soliris we wstrzyknięciu dożylnym ani w szybkim wstrzyknięciu (*bolus*).
- Produkt leczniczy Soliris należy stosować wyłącznie w infuzji dożylnej.
- Rozcieńczony roztwór produktu Soliris należy podawać w infuzji dożylnej trwającej od 25 do 45 minut (35 minut $\pm$ 10 minut) u dorosłych i 1–4 godziny u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, we wlewie grawitacyjnym, za pomocą pompy strzykawkowej lub pompy infuzyjnej. Nie ma konieczności zabezpieczania rozcieńczonego roztworu produktu Soliris przed światłem podczas wykonywania wlewu.

Pacjenta należy obserwować przez godzinę po zakończeniu infuzji dożylnej. W razie wystąpienia działania niepożądanego podczas podawania produktu Soliris, infuzję dożylną można spowolnić lub przerwać, w zależności od decyzji lekarza. W przypadku spowolnienia infuzji dożylnej całkowity czas podawania leku nie może przekraczać dwóch godzin u dorosłych oraz czterech godzin u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

4. Specjalne warunki przygotowania do stosowania i przechowywania produktu leczniczego

Przechowywać w lodówce (2°C–8°C). Nie zamrażać. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem. Fiolki produktu Soliris w oryginalnym opakowaniu mogą zostać

wyjęte z lodówki **jeden raz na okres nie dłuższy niż 3 dni**. Pod koniec tego okresu produkt może zostać ponownie umieszczony w lodówce.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i na etykiecie fiolki po: „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.