

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Soliris 300 mg koncentrát na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Ekulizumab je humanizovaná monoklonálna protilátka IgG_{2/4κ} vyprodukovaná v bunkovej línii NS0 rekombinantnou DNA technológiou.

Jedna 30 ml injekčná liekovka obsahuje 300 mg ekulizumabu (10 mg/ml).

Po zriedení je výsledná koncentrácia roztoku na infúziu 5 mg/ml.

Pomocné látky so známym účinkom: Sodík (5 mmol na injekčnú liekovku), polysorbát 80 (6,6 mg na injekčnú liekovku)

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Koncentrát na infúzny roztok.

Číry bezfarebný roztok, pH 7,0, s osmolalitou približne 290-310 mOsm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Soliris je indikovaný dospelým a deťom na liečbu:

- paroxyzmálnej nočnej hemoglobínúrie (PNH).
Dôkaz o klinickom prínose je preukázaný u pacientov s hemolýzou, s klinickým symptómom (symptómami) naznačujúcim (naznačujúcimi) vysokú aktivitu ochorenia, bez ohľadu na anamnézu transfúzie (pozri časť 5.1).
- atypického hemolyticko-uremického syndrómu (aHUS) (pozri časť 5.1).
- refraktérnej generalizovanej myasténie gravis (gMG) u pacientov vo veku 6 rokov a starších, s pozitívnymi protilátkami proti acetylcholinovému receptoru (AChR) (pozri časť 5.1).

Soliris je indikovaný dospelým na liečbu:

- neuromyelitis optica a jej spektrum ochorení (*neuromyelitis optica spectrum disorder*, NMOSD) u pacientov s relapsovým priebehom ochorenia, ktorí majú pozitívne protilátky proti akvaporínu-4 (*anti-aquaporin – 4*, AQP4) (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Soliris musí podávať zdravotnícky pracovník pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti so starostlivosťou o pacientov s hematologickými, renálnymi, neuromuskulárnymi alebo neurologickými zápalovými poruchami.

U pacientov, ktorí dobre tolerovali infúzie v nemocničnom prostredí, sa môže zvážiť podanie infúzie v domácom prostredí. Po posúdení a odporúčení ošetrojúceho lekára sa pacient môže rozhodnúť pre podanie infúzie v domácom prostredí. Infúzie v domácom prostredí má podávať kvalifikovaný zdravotnícky pracovník.

Dávkovanie

Paroxyzmálna nočná hemoglobínúria (PNH) u dospelých

Dávkovací režim pri PNH pre dospelých pacientov (vo veku ≥ 18 rokov) sa skladá zo 4-týždňovej úvodnej fázy nasledovanej udržiavacou fázou:

- Úvodná fáza: 600 mg Solirisu podávaných vo forme 25 – 45 minútovej (35 minút $\pm$ 10 minút) intravenózne infúzie raz týždenne počas prvých 4 týždňov.
- Udržiavacia fáza: 900 mg Solirisu podávaných vo forme 25 – 45 minútovej (35 minút $\pm$ 10 minút) intravenózne infúzie počas piateho týždňa, potom nasleduje 900 mg Solirisu podávaných vo forme 25 - 45 minútovej (35 minút $\pm$ 10 minút) intravenózne infúzie každých 14 ± 2 dní (pozri časť 5.1).

Atypický hemolyticko-uremický syndróm (aHUS), refraktérna generalizovaná myasténia gravis (gMG) a neuromyelitis optica a jej spektrum ochorení (NMOSD) u dospelých

Dávkovací režim pri aHUS, refraktérnej gMG a NMOSD pre dospelých pacientov (vo veku ≥ 18 rokov) sa skladá zo 4-týždňovej úvodnej fázy nasledovanej udržiavacou fázou:

- Úvodná fáza: 900 mg Solirisu podávaných vo forme 25 – 45 minútovej (35 minút $\pm$ 10 minút) intravenózne infúzie každý týždeň počas prvých 4 týždňov
- Udržiavacia fáza: 1 200 mg Solirisu podávaných vo forme 25 – 45 minútovej (35 minút $\pm$ 10 minút) intravenózne infúzie počas piateho týždňa, potom nasleduje 1 200 mg Solirisu podávaných vo forme 25 - 45 minútovej (35 minút $\pm$ 10 minút) intravenózne infúzie každých 14 ± 2 dní (pozri časť 5.1).

Refraktérna gMG

Dostupné údaje naznačujú, že klinická odpoveď sa obyčajne dosiahne po 12 týždňoch liečby Solirisom. Ak nie sú po 12 týždňoch u pacienta prítomné prejavy klinického zlepšenia, má sa zvážiť ukončenie liečby Solirisom.

Pediatrická populácia s PNH, aHUS alebo refraktérnou gMG

Pediatrickí pacienti s PNH, aHUS alebo refraktérnou gMG s telesnou hmotnosťou ≥ 40 kg sa liečia podľa odporúčaného dávkovania pre dospelých.

U pediatrických pacientov s PNH, aHUS a refraktérnou gMG s telesnou hmotnosťou pod 40 kg sa dávkovací režim Solirisu skladá z:

Telesná hmotnosť pacienta	Počiatočná fáza	Udržiavacia fáza
30 až < 40 kg	600 mg týždenne počas prvých 2 týždňov	900 mg v 3. týždni; potom 900 mg každé 2 týždne
20 až < 30 kg	600 mg týždenne počas prvých 2 týždňov	600 mg v 3. týždni; potom 600 mg každé 2 týždne
10 až < 20 kg	Jednorazová dávka 600 mg v 1. týždni	300 mg v 2. týždni; potom 300 mg každé 2 týždne
5 až < 10 kg	Jednorazová dávka 300 mg v 1. týždni	300 mg v 2. týždni; potom 300 mg každé 3 týždne

Soliris sa neskúmal u pacientov s PNH alebo refraktérnou gMG, ktorí vážia menej ako 40 kg. Dávkovanie Solirisu u pediatrických pacientov s PNH alebo refraktérnou gMG s hmotnosťou nižšou ako 40 kg je identické s odporúčanou dávkou na základe telesnej hmotnosti, ktorá sa uvádza pre pediatrických pacientov s aHUS. Na základe farmakokinetických (FK)/farmakodynamických (FD) údajov dostupných u pacientov s aHUS a PNH liečených Solirisom sa očakáva, že tento dávkovací režim pre pediatrických pacientov na základe telesnej hmotnosti bude vykazovať podobný profil účinnosti a bezpečnosti ako u dospelých. U pacientov s refraktérnou gMG s hmotnosťou nižšou ako

40 kg sa tiež očakáva, že tento dávkovací režim na základe telesnej hmotnosti bude vykazovať podobný profil účinnosti a bezpečnosti ako u dospelých.

V prípade súbežnej plazmaferézy (*plasmapheresis*, PP), výmeny plazmy (*plasma exchange*, PE) alebo infúzie čerstvej zmrazenej plazmy (*plasma infusion*, PI) sa vyžaduje doplnková dávka Solirisu:

Typ plazmatickej intervencie	Posledná dávka Solirisu	Doplnková dávka Solirisu pri každej PP/PE/PI intervencii	Načasovanie doplnkovej dávky Solirisu
Plazmaferéza alebo výmena plazmy	300 mg	300 mg pri každej plazmaferéze alebo výmene plazmy	V priebehu 60 minút po každej plazmaferéze alebo výmene plazmy
	≥ 600 mg	600 mg pri každej plazmaferéze alebo výmene plazmy	
Infúzia čerstvej zmrazenej plazmy	≥ 300 mg	300 mg na infúziu čerstvej zmrazenej plazmy	60 minút pred každou infúziou čerstvej zmrazenej plazmy

Skratky: PP/PE/PI = plazmaferéza/výmena plazmy/infúzia plazmy

V prípade súbežnej liečby intravenózne podávaným imunoglobulínom (*intravenous immunoglobulin*, IVIg) sa vyžaduje doplnková dávka Solirisu, ako je opísané nižšie (pozri tiež časť 4.5):

Posledná dávka Solirisu	Doplnková dávka Solirisu	Načasovanie doplnkovej dávky Solirisu
≥ 900 mg	600 mg na jeden cyklus IVIg	Čo najskôr po cykle IVIg
≤ 600 mg	300 mg na jeden cyklus IVIg	

Skratka: IVIg = intravenózne podávaný imunoglobulín

Sledovanie liečby

Pacienti s aHUS sa musia sledovať kvôli prejavom a symptómom trombotickej mikroangiopatie (TMA) (pozri časť 4.4 Laboratórne monitorovanie aHUS).

Odporúča sa pokračovať v liečbe Solirisom počas celého života pacienta, pokiaľ ukončenie liečby Solirisom nie je klinicky indikované (pozri časť 4.4).

Staršie osoby

Soliris sa môže podávať pacientom vo veku 65 rokov a starším. Neexistujú žiadne dôkazy o potrebe akýchkoľvek osobitných preventívnych opatrení pri liečbe osôb vo vyššom veku – hoci skúsenosti so Solirisom u tejto populácie pacientov sú ešte stále obmedzené.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.1).

Porucha funkcie pečene

Bezpečnosť a účinnosť Solirisu u pacientov s poruchou funkcie pečene neboli stanovené.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Solirisu u detí s refraktérnou gMG vo veku menej ako 6 rokov neboli stanovené.

Bezpečnosť a účinnosť Solirisu u detí s NMOSD vo veku menej ako 18 rokov neboli stanovené.

Spôsob podávania

Nepodávajúte vo forme intravenózneho injekcie *push* alebo *bolus*. Soliris sa smie podávať len vo forme intravenózneho infúzie, ako je opísané ďalej.

Pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

Zriedený roztok Solirisu sa má podávať vo forme intravenózneho infúzie v priebehu 25 – 45 minút (35 minút $\pm$ 10 minút) u dospelých a 1-4 hodín u pediatrických pacientov vo veku do 18 rokov gravitačným injekčným čerpadlom alebo infúznym čerpadlom. Počas podávania pacientovi nie je potrebné chrániť zriedený roztok Solirisu pred svetlom.

Pacientov je potrebné sledovať jednu hodinu po podaní infúzie. Pri výskyte nežiaducej udalosti počas podávania Solirisu možno podľa uváženia lekára infúziu spomaliť alebo zastaviť. Ak sa infúzia spomalí, celková dĺžka infúzie nesmie prekročiť dve hodiny u dospelých a štyri hodiny u pediatrických pacientov vo veku do 18 rokov.

Existujú obmedzené bezpečnostné údaje podporujúce podávanie infúzií v domácom prostredí, v domácom prostredí sa odporúčajú dodatočné opatrenia, ako je dostupnosť záchrannej liečby reakcií na infúziu alebo anafylaxie. Reakcie na infúziu sú opísané v častiach 4.4 a 4.8 SmPC.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na ekulizumab, myšacie proteíny alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Liečba Solirisom sa nesmie začať u pacientov (pozri časť 4.4):

- s nevylicenou infekciou spôsobenou *Neisseria meningitidis*
- ktorí neboli v súčasnosti zaočkovaní proti *Neisseria meningitidis*, pokiaľ nedostali profylaktickú liečbu príslušnými antibiotikami po dobu 2 týždňov po očkovaní.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Neočakáva sa, že Soliris ovplyvní aplastický komponent anémie u pacientov s PNH.

Meningokoková infekcia

Použitie Solirisu v dôsledku mechanizmu jeho účinku zvyšuje náchylnosť pacienta na meningokokovú infekciu (*Neisseria meningitidis*). Môže sa vyskytnúť meningokokové ochorenie zapríčinené ktoroukoľvek séro skupinou. Na zníženie rizika infekcie musia byť všetci pacienti zaočkovaní proti meningokokovej infekcii najmenej 2 týždne pred používaním Solirisu, pokiaľ riziko oneskorenia liečby Solirisom neprevyšuje nad rizikami rozvoja meningokokovej infekcie. Pacienti, ktorí sa začnú liečiť Solirisom v čase kratšom ako 2 týždne po meningokokovej vakcinácii tetravalentnou vakcínou, musia byť liečení príslušnými profylaktickými antibiotikami počas 2 týždňov po očkovaní.

V prevencii bežných patogénnych meningokokových sérotypov sa odporúčajú vakcíny proti všetkým dostupným séro skupinám vrátane A, C, Y, W 135 a B. Pacienti musia byť očkovaní a preočkovaní podľa aktuálnych národných smerníc na očkovanie.

Očkovanie môže ďalej aktivovať komplement, v dôsledku čoho sa u pacientov s ochoreniami sprostredkovanými komplementom, vrátane PNH, aHUS, refraktérnej gMG a NMOSD môžu vo zvýšenej miere prejaviť prejavy a symptómy ich základného ochorenia, ako je napríklad hemolýza (PNH), TMA (aHUS), exacerbácia MG (refraktérna gMG) alebo relaps (NMOSD). Preto sa u pacientov po vakcinácii majú symptómy základného ochorenia pozorne monitorovať.

Očkovanie však nemusí byť dostatočné na prevenciu meningokokovej infekcie. Je potrebné vziať do úvahy oficiálnu smernicu o správnom používaní antibakteriálnych liekov. Boli hlásené prípady závažnej alebo smrteľnej meningokokovej infekcie u pacientov liečených Solirisom. Častým prejavom meningokokových infekcií u pacientov liečených Solirisom je sepsa (pozri časť 4.8). Všetkých pacientov je potrebné monitorovať od prvých symptómov meningokokovej infekcie, okamžite pri podozrení na infekciu zhodnotiť ich stav a podľa potreby liečiť vhodnými antibiotikami. Pacienti by mali byť informovaní o týchto prejavoch a symptómoch a o opatreniach, aby ihneď vyhľadali lekársku pomoc. Lekári musia s pacientmi prediskutovať prínosy a riziká liečby Solirisom a poskytnúť im príručku pre pacienta a kartu pacienta (pozri písomnú informáciu pre používateľa).

Iné systémové infekcie

Pri predpisovaní liečby Solirisom pacientom s aktívnymi systémovými infekciami je potrebná obozretnosť vzhľadom na mechanizmus účinku tohto lieku. Pacienti môžu mať zvýšenú náchylnosť na infekcie, zapríčinené predovšetkým baktériami rodu *Neisseria* a opuzdrenými baktériami. Boli hlásené závažné infekcie spôsobené druhmi *Neisseria* (inými ako *Neisseria meningitidis*), vrátane diseminovaných gonokokových infekcií.

Pacientom musia byť poskytnuté informácie z písomnej informácie pre používateľa kvôli zvýšeniu ich povedomia o potenciálnych závažných infekciách a o ich prejavoch a symptómoch. Lekári majú pacientov informovať o prevencii gonorey.

Reakcie na infúziu

Podávanie Solirisu môže vyvolávať reakcie na infúziu alebo imunogenitu, ktorá môže spôsobovať alergické reakcie alebo precitlivenosť (vrátane anafylaxie). V klinických skúšaní mal 1 pacient s refraktérnou gMG (0,9 %) reakciu na infúziu, ktorá si vyžadovala ukončenie podávania Solirisu. Žiadni pediatrickí pacienti s PNH, aHUS, refraktérnou gMG alebo NMOSD nemali reakciu na infúziu, ktorá by si vyžadovala ukončenie podávania Solirisu. U každého pacienta so závažnými reakciami na infúziu sa má podávanie Solirisu prerušiť a má sa podať vhodná medikamentózna terapia.

Imunogenita

U pacientov liečených Solirisom sa vo všetkých klinických štúdiách pozorovali ojedinelé protilátkové reakcie. V placebom kontrolovaných štúdiách sa zaznamenali reakcie nízkeho titru protilátok s frekvenciou (3,4 %) podobnou ako pri liečbe placebom (4,8 %).

U 3/100 (3 %) pacientov s aHUS liečených Solirisom sa pomocou elektrochemiluminiscenčnej analýzy s premost'ovacou štruktúrou zistili protilátky na Soliris. 1/100 (1 %) pacientov s aHUS malo nízke hodnoty neutralizujúcich protilátok.

V placebom kontrolovanej štúdii s refraktérnou gMG sa počas 26-týždňovej aktívnej liečby u žiadneho pacienta (0/62) liečeného Solirisom nepreukázala protilátková odpoveď proti lieku, zatiaľ čo v predĺžení štúdie s refraktérnou gMG bolo celkovo súhrnne 3/117 (2,6 %) pacientov pozitívnych na prítomnosť protilátok proti lieku pri ktorejkoľvek návšteve po vstupe do štúdie. Pozitívne výsledky vyšetrenia na prítomnosť protilátok proti lieku sa javili ako prechodné, pretože pozitívne titry sa nepozorovali pri nasledujúcich návštevách a u týchto pacientov neboli klinické nálezy podobné účinku pozitívnych titrov protilátok proti lieku.

V placebom kontrolovanej štúdii s NMOSD sa po vstupe do štúdie preukázala tvorba protilátok proti lieku u 2/95 (2,1 %) pacientov liečených Solirisom. Neutralizujúce protilátky boli negatívne u oboch pacientov. Vzorky pozitívne na protilátky proti lieku mali nízky titer a pozitívita bola prechodná. Nebola pozorovaná žiadna korelácia medzi tvorbou protilátok a klinickou odpoveďou alebo nežiaducimi účinkami.

Imunizácia

Pred začatím liečby Solirisom sa odporúča, aby pacienti s PNH, aHUS, refraktérnou gMG a NMOSD začali imunizáciu v súlade s aktuálnymi pravidlami imunizácie. Okrem toho sa všetci pacienti musia zaočkovať proti meningokokovej infekcii najmenej 2 týždne pred začatím liečbou Solirisom, pokiaľ

riziko oneskorenia liečby Solirisom neprevažuje nad rizikami rozvoja meningokokovej infekcie. Pacienti, ktorí sa začnú liečiť Solirisom v čase kratšom ako 2 týždne po zaočkovaní proti meningokokom tetravalentnou vakcínou, musia dostať liečbu príslušnými profylaktickými antibiotikami po dobu 2 týždňov po očkovaní. V prevencii bežných patogénnych meningokokových séroskupín sa odporúča očkovanie proti všetkým dostupným séroskupinám vrátane A, C, Y, W135 a B. Pacienti musia byť očkovaní a preočkovaní podľa aktuálnych národných smerníc na očkovanie (pozri Meningokoková infekcia).

Pacienti vo veku menej ako 18 rokov musia byť zaočkovaní proti *Haemophilus influenzae* a pneumokokovým infekciám a je potrebné dôsledne dodržať národné odporúčania na očkovanie pre každú vekovú skupinu.

Očkovanie môže ďalej aktivovať komplement, v dôsledku čoho sa u pacientov s ochoreniami sprostredkovanými komplementom, vrátane PNH, aHUS, refraktérnej gMG a NMOSD, môžu vo zvýšenej miere prejaviť prejavy a symptómy ich základného ochorenia, ako je napríklad hemolýza (PNH), TMA (aHUS), exacerbácia MG (refraktérna gMG) alebo relaps (NMOSD). Preto sa u pacientov po vakcinácii majú symptómy základného ochorenia pozorne monitorovať.

Antikoagulačná terapia

Liečba Solirisom nemá meniť manažment antikoagulácie.

Liečba imunosupresívami a anticholínesterázová liečba

Refraktérna gMG

Keď sa zníži alebo ukončí liečba imunosupresívami alebo anticholínesterázami, je potrebné u pacienta dôsledne sledovať symptómy exacerbácie ochorenia.

Neuromyelitis optica a jej spektrum ochorení

Ak sa imunosupresívna liečba zníži alebo preruší, pacienti majú byť dôkladne sledovaní s ohľadom na prejavy a symptómy možného relapsu NMOSD.

Laboratórne monitorovanie PNH

Pacientov s PNH je nutné sledovať pre prejavy a symptómy intravaskulárnej hemolýzy vrátane hladín laktátdehydrogenázy (LDH) v sére. Pacientov s PNH, ktorí sa liečia Solirisom, je nutné rovnako sledovať kvôli intravaskulárnej hemolýze meraním hladín LDH a dávkovanie ich liečby si môže vyžadovať úpravu v rámci odporúčaného 14 ± 2 -dňového dávkovacieho plánu počas udržiavacej fázy (maximálne každých 12 dní).

Laboratórne monitorovanie aHUS

Pacienti s aHUS liečení Solirisom sa majú sledovať na trombotickú mikroangiopatiu meraním počtu krvných doštičiek, sérovej LDH a sérového kreatinínu a môžu si vyžadovať úpravu dávky v rámci odporúčaného 14 ± 2 denného dávkovacieho režimu v priebehu udržiavacej fázy (do každých 12 dní).

Ukončenie liečby PNH

Ak pacienti s PNH ukončia liečbu Solirisom, musia sa starostlivo monitorovať na prejavy a symptómy závažnej intravaskulárnej hemolýzy. Závažná hemolýza je určená sérovými koncentraciami LDH väčšími ako bola koncentrácia pred liečbou, a ak sa pozoruje čokoľvek z nasledovného: viac ako 25 % absolútny pokles veľkosti klonu PNH (bez zriedenia v dôsledku transfúzie) do jedného týždňa alebo ešte skôr; koncentrácia hemoglobínu < 5 g/dl alebo pokles > 4 g/dl do týždňa alebo ešte skôr; angína; zmena duševného stavu; 50 % zvýšenie sérovej koncentrácie kreatinínu; alebo trombóza. Sledujte najmenej 8 týždňov každého pacienta, ktorý ukončil liečbu Solirisom, a to kvôli detekcii závažnej hemolýzy a ďalších reakcií.

Ak sa po ukončení liečby Solirisom vyskytne závažná hemolýza, zvážte nasledujúce procedúry/liečbu: krvná transfúzia (RBC) alebo výmenná transfúzia, ak PNH RBC je > 50 % celkového RBC na základe prietokovej cytometrie; antikoagulácia; kortikosteroidy; alebo opakované začatie liečby Solirisom. V klinických štúdiách PNH 16 pacientov predčasne ukončilo liečebný režim Solirisom. Nebola zaznamenaná závažná hemolýza.

Prerušenie liečby aHUS

U niektorých pacientov boli pozorované komplikácie trombotickej mikroangiopatie (TMA) už od 4. týždňa až do 127. týždňa po ukončení liečby Solirisom. Ukončenie liečby sa má zvážiť iba v prípade, ak je to medicínsky odôvodnené.

V aHUS klinických štúdiách prerušilo 61 pacientov (21 pediatrických pacientov) liečbu Solirisom s mediánom obdobia následného sledovania 24 týždňov. Pätnásť závažných komplikácií trombotickej mikroangiopatie (TMA) bolo pozorovaných u 12 pacientov po prerušení liečby a 2 závažné komplikácie TMA sa objavili u ďalších 2 pacientov, ktorý dostávali redukovaný dávkovací režim Solirisu, čo bolo mimo schválený dávkovací režim (pozri časť 4.2). Závažné komplikácie TMA sa objavili u pacientov bez ohľadu na to, či mali identifikovanú genetickú mutáciu, vysoké riziko polymorfizmu alebo autoprotilátky. U týchto pacientov sa objavili dodatočné závažné zdravotné komplikácie vrátane závažného zhoršenia funkcie obličiek, hospitalizácie súvisiacej s chorobou a progresie do terminálneho štádia ochorenia obličiek vyžadujúceho dialýzu. Aj napriek znovuzačatiu liečby Solirisom po ukončení liečby, došlo u jedného pacienta k progresii do terminálneho štádia ochorenia obličiek.

Ak pacienti s aHUS prerušia liečbu Solirisom, majú sa starostlivo sledovať kvôli prejavom a symptómom závažných komplikácií trombotickej mikroangiopatie. Monitorovanie môže byť nedostatočné pri predvídaní alebo prevencii závažných komplikácií trombotickej mikroangiopatie u pacientov s aHUS po ukončení liečby Solirisom.

Závažné komplikácie trombotickej mikroangiopatie po prerušení užívania sa môžu rozpoznať podľa (i) akýchkoľvek dvoch alebo podľa opakovaného merania ktoréhokoľvek z nasledujúcich ukazovateľov: zníženie počtu krvných doštičiek o 25 % alebo viac buď v porovnaní s východiskovou hodnotou alebo s maximálnou hodnotou počtu krvných doštičiek v priebehu liečby Solirisom; zvýšenie hladín sérového kreatinínu o 25 % alebo viac v porovnaní s východiskovou hodnotou alebo s minimálnou hodnotou v priebehu liečby Solirisom; alebo zvýšenie hladín sérovej LDH o 25 % alebo viac v porovnaní s východiskovou hodnotou alebo minimálnou hodnotou v priebehu liečby Solirisom; alebo (ii) akéhokoľvek z nasledujúcich ukazovateľov: zmena duševného stavu alebo záchvaty; angína alebo dyspnoe; alebo trombóza.

Ak po prerušení používania Solirisu nastanú závažné komplikácie trombotickej mikroangiopatie, zvážte obnovenie liečby Solirisom, podpornú liečbu PE/PI alebo príslušné orgánovo špecifické podporné opatrenia, vrátane podpory obličiek dialýzou, podpory dýchania mechanickou ventiláciou alebo antikoagulácie.

Prerušenie liečby refraktérnej gMG:

Použitie Solirisu v liečbe refraktérnej gMG sa skúmalo len pri dlhodobom podávaní. Po ukončení liečby Solirisom sa majú u pacientov starostlivo monitorovať prejavy a symptómy exacerbácie ochorenia.

Prerušenie liečby NMOSD:

Použitie Solirisu na liečbu NMOSD sa skúmalo len v podmienkach dlhodobého podávania a vplyv prerušenia liečby Solirisom nie je opísaný. Po ukončení liečby Solirisom majú byť pacienti starostlivo sledovaní s ohľadom na prejavy a symptómy možného relapsu NMOSD.

Edukačné materiály

Všetci lekáři, ktorí budú predpisovať Soliris, musia byť dobre oboznámení s príručkou pre zdravotníckych pracovníkov. Lekári musia prediskutovať prínosy a riziká liečby Solirisom s pacientmi a poskytnúť im príručku pre pacienta a kartu pacienta.

Pacientov je potrebné poučiť, aby okamžite vyhľadali lekársku starostlivosť, keď sa u nich vyvinie horúčka, bolesť hlavy sprevádzaná horúčkou a/alebo stuhnutosť šije alebo citlivosť na svetlo, pretože tieto prejavy môžu naznačovať meningokokovú infekciu.

Pomocné látky so známym účinkom

Sodík

Po zriedení 0,9 % (9 mg/ml) injekčným roztokom chloridu sodného tento liek obsahuje 0,88 g sodíka na 240 ml pri maximálnej dávke, čo zodpovedá 44,0 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Po zriedení 0,45 % (4,5 mg/ml) injekčným roztokom chloridu sodného tento liek obsahuje 0,67 g sodíka na 240 ml pri maximálnej dávke, čo zodpovedá 33,5 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Polysorbát 80

Tento liek obsahuje 6,6 mg polysorbátu 80 v každej injekčnej liekovke (30 ml injekčná liekovka), čo zodpovedá 0,66 mg/kg alebo menej pri maximálnej dávke pre dospelých pacientov a pediatrických pacientov s telesnou hmotnosťou vyššou ako 10 kg a čo zodpovedá 1,32 mg/kg alebo menej pri maximálnej dávke pre pediatrických pacientov s telesnou hmotnosťou 5 až < 10 kg. Polysorbáty môžu spôsobiť alergické reakcie.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie. Na základe možného inhibičného účinku ekulizumabu na cytotoxicitu rituximabu závislou od komplementu môže ekulizumab znižovať očakávané farmakodynamické účinky rituximabu.

Ukázalo sa, že výmena plazmy (PE), plazmaferéza (PP), infúzia čerstvej zmrazenej plazmy (PI) a intravenózne podávaný imunoglobulín (IVIg) znižujú sérové hladiny ekulizumabu. V takýchto prípadoch je potrebná doplnková dávka ekulizumabu. Pokyny v prípade súbežnej liečby PE, PP, PI alebo IVIg nájdete v časti 4.2.

Súbežné používanie ekulizumabu s intravenóznym imunoglobulínom (IVIg) môže znížiť účinnosť ekulizumabu. Pozorne sledujte, či nie je znížená účinnosť ekulizumabu.

Súbežné používanie ekulizumabu s blokátormi Fc receptorov (FcRn) novorodencov môže znížiť systémové expozície a znížiť účinnosť ekulizumabu. Pozorne sledujte, či nie je znížená účinnosť ekulizumabu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

U žien vo fertilnom veku je potrebné zvážiť použitie primeranej antikoncepcie na zabránenie gravidity počas liečby a aspoň 5 mesiacov po poslednej dávke ekulizumabu.

Gravidita

Neexistujú žiadne dobre kontrolované štúdie u gravidných žien liečených ekulizumabom. Údaje o obmedzenom počte gravidít exponovaných ekulizumabu (menej ako 300 ukončených gravidít) naznačujú, že neexistuje zvýšené riziko fetálnej malformácie alebo fetálnej/neonatólnej toxicity. Avšak vzhľadom na nedostatok dobre kontrolovaných štúdií zostávajú neistoty. Preto sa pred začatím a počas liečby ekulizumabom u gravidných žien odporúča individuálna analýza prínosov a rizík. Ak je

takáto liečba počas gravidity považovaná za nevyhnutnú, odporúča sa starostlivé monitorovanie matky a plodu podľa miestnych smerníc.

Reprodukčné štúdie, skúmajúce ekulizumab na zvieratách, sa neuskutočnili (pozri časť 5.3).

Je známe, že ľudský IgG preniká cez placentárnu bariéru, a preto ekulizumab môže potenciálne spôsobiť inhibíciu terminálneho komplementu vo fetálnom obeh. Preto sa má Soliris podať gravidnej žene, iba ak je to nevyhnutné.

Dojčenie

Neočakáva sa žiaden účinok u dojčených novorodencov/dojčiat, keďže dostupné obmedzené údaje naznačujú, že ekulizumab sa nevylučuje do ľudského materského mlieka. Avšak vzhľadom na obmedzenie dostupných údajov sa musia zväžiť vývojové a zdravotné prínosy dojčenia spoločne s klinickou potrebou liečby ekulizumabom pre matku a akýmkoľvek potenciálnymi nežiaducimi účinkami ekulizumabu alebo základného ochorenia matky na dojčené dieťa.

Fertilita

Neuskutočnili sa žiadne špecifické štúdie ekulizumabu na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Soliris nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Podporné bezpečnostné údaje boli získané z 33 klinických štúdií, ktoré zahŕňali 1 555 pacientov vystavených účinku ekulizumabu v populáciách ochorení sprostredkovaných komplementom, vrátane PNH, aHUS, refraktérnej gMG a NMOSD. Najčastejšia nežiaduca reakcia bola bolesť hlavy (objavila sa najčastejšie v úvodnej fáze dávkovania) a najzávažnejšia nežiaduca reakcia bola meningokoková infekcia.

Súhrn nežiaducich reakcií v tabuľke

V tabuľke 1 sú uvedené nežiaduce reakcie pozorované zo spontánnych hlásení a v dokončených klinických skúšaní ekulizumabu, vrátane štúdií PNH, aHUS, refraktérnej gMG a NMOSD: Nežiaduce reakcie s veľmi častým ($\geq 1/10$), častým ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej častým ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavým ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) alebo neznámym výskytom (z dostupných údajov) pri použití ekulizumabu sú uvedené podľa tried orgánových systémov použitím preferovaných termínov. V rámci každej skupiny frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané podľa klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie zaznamenané v klinických skúšaníach s ekulizumabom, vrátane pacientov s PNH, aHUS, refraktérnou gMG a NMOSD a taktiež založených na skúsenostiach po uvedení lieku na trh

Trieda orgánových systémov MedDRA	Veľmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)	Neznáme (z dostupných údajov)
Infekcie a nákazy		Pneumónia, infekcia horných dýchacích ciest, bronchitída, nazofaryngitída, infekcia močových ciest, herpes v ústach	Meningokoková infekcia ^b , sepsa, septický šok, peritonitída, infekcia dolných dýchacích ciest, plesňová infekcia, vírusová infekcia, absces ^a , celulitída, chrípka, gastrointestinálna infekcia, cystitída, infekcia, sinusitída, gingivitída	Infekcia spôsobená plesňou <i>Aspergillus</i> ^c , bakteriálna artritída ^c , gonokoková infekcia močovopohlavných ciest, infekcia spôsobená baktériami rodu <i>Haemophilus</i> , impetigo	
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)				Malígný melanóm, myelodysplastický syndróm	
Poruchy krvi a lymfatického systému		Leukopénia, anémia	Trombocytopénia, lymfopénia	Hemolýza*, nezvyčajný faktor zrážania, aglutinácia červených krviniek, koagulopatia	
Poruchy imunitného systému			Anafylaktická reakcia, hypersenzitivita		
Poruchy endokrinného systému				Gravesova choroba	
Poruchy metabolizmu a výživy			Znížená chuť k jedlu		
Psychické poruchy		Nespavosť	Depresia, úzkosť, výkyvy nálady, porucha spánku	Nezvyčajné sny	
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy	Závrat	Parestézia, tremor, porucha chuti, synkopa		
Poruchy oka			Rozmazané videnie	Podráždenie spojoviek	
Poruchy ucha a labyrintu			Tinitus, vertigo		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			Palpitácia		
Poruchy ciev		Hypertenzia	Zrýchlená hypertenzia, hypotenzia, návaly horúčavy, ochorenie žíl	Hematóm	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		Kašeľ, orofaryngeálna bolesť	Dyspnoe, epistaxa, podráždenie hrdla, kongescia nosa, rinorea		

Trieda orgánových systémov MedDRA	Veľmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)	Neznáme (z dostupných údajov)
Poruchy gastrointestinálneho traktu		Hnačka, vracanie, nauzea, bolesť brucha	Zápcha, dyspepsia, distenzia brucha	Gastroezofageálna refluxná choroba, bolesť d'asien	
Poruchy pečene a žlčových ciest			Zvýšená alanín aminotransferáza, zvýšená aspartát aminotransferáza, zvýšená gama-glutamyltransferáza	Žltáčka	Poškodenie pečene ^d
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Vyrážka, svrbenie, alopecia	Urtikária, erytém, petechie, hyperhidróza, suchá koža, dermatitída	Depigmentácia kože	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Artralgia, myalgia, bolesť v končatinách	Svalové kŕče, bolesť v kostiach, bolesť chrbta, bolesť krku	Trizmus, opuch kĺbov	
Poruchy obličiek a močových ciest			Porucha funkcie obličiek, dyzúria, hematuria		
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov			Spontánna erekcia penisu	Poruchy menštruačného cyklu	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		Pyrexia, únava, ochorenie podobné chrípke	Edém, nepríjemný pocit na hrudi, pocit slabosti (asténia), bolesť na hrudi, bolesť v mieste podania infúzie, zimnica	Extravazácia, parestézia v mieste infúzie, pocit horúčavy	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia			Znížený hematokrit, znížený hemoglobín	Pozitívny Coombsov test ^c	
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu		Reakcia súvisiaca s podaním infúzie			

Zahrnuté štúdie: Astma (C07-002), aHUS (C08-002, C08-003, C10-003, C10-004), Dermatomyozitída (C99-006), Refraktérna gMG (C08-001, ECU-MG-301, ECU-MG-302, ECU-MG-303), Neuromyelitis optica a jej spektrum ochorení (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), Psoriáza (C99-007), RA (C01-004, C97-001, C99-001, E01-004, E99-001), STEC-HUS (C11-001), SLE (C97-002). Verzia MedDRA 26.1.

*Pozri časť Opis vybraných nežiaducich reakcií.

^a Absces zahŕňa nasledovnú skupinu preferovaných termínov: absces končatiny, absces hrubého čreva, renálny absces, subkutánný absces, zubný absces, pečenný absces, perirektálny absces, rektálny absces.

^b Meningokoková infekcia zahŕňa nasledovnú skupinu preferovaných termínov: meningokoková infekcia, meningokoková sepsa, meningokoková meningitída.

^c Nežiaduce reakcie zistené v hláseniach po uvedení lieku na trh

^d Frekvenciu nemožno odhadnúť z dostupných údajov po uvedení lieku na trh.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Vo všetkých klinických štúdiách bola najzávažnejšou nežiaducou reakciou meningokoková sepsa, ktorá je častým prejavom meningokokových infekcií u pacientov liečených Solirisom (pozri časť 4.4). Boli hlásené ďalšie prípady spôsobené druhmi *Neisseria*, vrátane sepsy spôsobenej *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria sicca/subflava* a nešpecifikovanými druhmi *Neisseria*.

Protilátky na Soliris boli zistené u 2 % pacientov s PNH za použitia ELISA testu, u 3 % pacientov s aHUS a 2 % pacientov s NMOSD pomocou elektrochemiluminiscenčnej analýzy s premostovacou štruktúrou. V placebom kontrolovaných klinických štúdiách refraktérnej gMG sa nepozorovala tvorba protilátok proti lieku. Tak ako v prípade všetkých proteínov, je tu potenciál imunogenicity.

V prípade vynechania alebo oneskorenia podaní dávky lieku Soliris v PNH klinických skúšaniach boli hlásené prípady hemolýzy (pozri časť 4.4).

V prípade vynechania alebo oneskorenia dávky Solirisu v aHUS klinických skúšaniach sa zaznamenali prípady komplikácií trombotickej mikroangiopatie (pozri tiež časť 4.4).

Pediatrická populácia

Zdá sa, že bezpečnostný profil u detí a dospievajúcich s PNH (vo veku 11 rokov až menej ako 18 rokov) zahrnutých do pediatrickej PNH štúdie M07-005 bol podobný ako profil pozorovaný u dospelých pacientov s PNH. Najčastejšou nežiaducou reakciou zaznamenanou u detských a dospievajúcich pacientov bola bolesť hlavy.

Bezpečnostný profil u pediatrických pacientov s aHUS (vo veku od 2 mesiacov do 18 rokov) zahrnutých do aHUS štúdií C08-002, C08-003, C09-001r a C10-003 vyzeral obdobne ako profil pozorovaný u dospelých pacientov s aHUS. Bezpečnostné profily v rôznych pediatrických vekových podskupinách vyzerajú rovnako.

Bezpečnostný profil u pediatrických pacientov s refraktérnou gMG (vo veku 12 rokov až menej ako 18 rokov) zahrnutých do štúdie ECU-MG-303 vyzeral obdobne ako profil pozorovaný u dospelých pacientov s refraktérnou gMG.

Populácia starších pacientov

Neboli hlásené žiadne rozdiely v celkovej bezpečnosti medzi pacientami v staršom veku (≥ 65 rokov) a mladšími pacientami s gMG (< 65 rokov) (pozri časť 5.1).

Pacienti s inými ochoreniami

Bezpečnostné údaje z iných klinických štúdií

Podporné bezpečnostné údaje boli získané v 12 dokončených klinických štúdiách, na ktorých sa zúčastnilo 934 pacientov vystavených pôsobeniu ekulizumabu v populáciách iných ochorení ako PNH, aHUS, refraktérna gMG alebo NMOSD. Bol medzi nimi jeden nezaočkovaný pacient s diagnózou idiopatickej membránovej glomerulonefropatie, ktorý mal meningokokovú meningitídu. Nežiaduce reakcie hlásené u pacientov s ochoreniami inými než PNH, aHUS, refraktérna gMG alebo NMOSD boli podobné reakciám hláseným u pacientov s PNH, aHUS, refraktérnou gMG alebo NMOSD (pozri tabuľku 1 vyššie). V priebehu týchto klinických štúdií sa neobjavili žiadne špecifické nežiaduce reakcie.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

V žiadnej klinickej štúdii nebol hlásený prípad predávkovania.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Inhibítory komplementu, ATC kód: L04AJ01.

Soliris je rekombinantná humanizovaná monoklonálna protilátka IgG_{2/4k}, ktorá sa viaže na ľudský proteín komplementu C5 a inhibuje aktiváciu terminálneho komplementu. Protilátka Solirisu obsahuje ľudské konštantné oblasti a myšie oblasti, určujúce komplementaritu, naštepené do ľudských variabilných oblastí s ľahkými a ťažkými reťazcami. Soliris je zložený z dvoch ťažkých reťazcov zložených z 448 aminokyselín a z dvoch ľahkých reťazcov zložených z 214 aminokyselín a má molekulovú hmotnosť približne 148 kDa.

Soliris je vytvorený v systéme exprese myšieho myelómu (bunková línia NS0) a purifikovaný pomocou afinitnej chromatografie a chromatografie výmeny iónov. Výrobný proces látky hromadného produktu tiež zahŕňa špecifickú vírusovú inaktiváciu a kroky odstránenia.

Mechanizmus účinku

Ekulizumab, liečivo Solirisu, je inhibítor terminálneho komplementu, ktorý sa s vysokou afinitou viaže špecificky na proteín komplementu C5, čím inhibuje jeho štiepenie na C5a a C5b a zabraňuje generovaniu komplexu terminálneho komplementu C5b-9. Ekulizumab zachováva počiatočné komponenty aktivácie komplementu, ktoré sú esenciálne pre opsonizáciu mikroorganizmov a klírens imúnnych komplexov.

U PNH pacientov je nekontrolovaná aktivácia terminálneho komplementu a následná intravaskulárna hemolýza sprostredkovaná komplementom blokována liečbou Solirisom.

U väčšiny PNH pacientov sú sérové koncentrácie ekulizumabu približne 35 mikrogramov/ml v podstate dostatočné na úplnú inhibíciu intravaskulárnej hemolýzy, sprostredkovanej komplementom. Pri PNH viedlo dlhodobé podávanie Solirisu k rýchlemu a trvalému zníženiu hemolytickej aktivity, sprostredkovanej komplementom.

U pacientov s aHUS je nekontrolovaná aktivácia terminálneho komplementu a následná trombotická mikroangiopatia sprostredkovaná komplementom blokována liečbou Solirisom.

U všetkých pacientov liečených Solirisom sa pri podávaní podľa odporúčania preukázalo rapídne a pretrvávajúce zníženie aktivity terminálneho komplementu. U všetkých pacientov s aHUS sú sérové koncentrácie ekulizumabu približne 50-100 mikrogramov/ml v podstate dostatočné na úplnú inhibíciu aktivity terminálneho komplementu.

Pri aHUS viedlo dlhodobé podávanie Solirisu k rýchlemu a trvalému zníženiu komplementom sprostredkovanej trombotickej mikroangiopatie.

Nekontrolovaná aktivácia terminálnej fázy komplementovej kaskády spôsobuje u pacientov s refraktérnou gMG lýzu nervovo svalovej platničky (*neuromuscular junction*, NMJ) sprostredkovanú komplexom MAC (*membrane attach complex*) a zápal sprostredkovaný proteínom C5a, ktoré vedú k poruche neuromuskulárneho prenosu. Dlhodobé podávanie Solirisu vedie k okamžitej, úplnej a pretrvávajúcej inhibícii aktivity terminálneho komplexu komplementu (sérové koncentrácie ekulizumabu ≥ 116 mikrogramov/ml).

U pacientov s NMOSD viedla nekontrolovaná aktivácia terminálneho komplementu, spôsobená protilátkami proti AQP4 k tvorbe MAC a vzniku zápalu sprostredkovaného proteínom C5a, ktorý spôsobil nekrózu astrocytov a zvýšenie permeability hematoencefalickej bariéry ako aj zánik okolitých oligodendrocytov a neurónov. Dlhodobé podávanie Solirisu vedie k okamžitej, úplnej a pretrvávajúcej inhibícii aktivity terminálneho komplementu (sérové koncentrácie ekulizumabu ≥ 116 mikrogramov/ml).

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Paroxyzmálna nočná hemoglobínúria

Bezpečnosť a účinnosť Solirisu u PNH pacientov s hemolýzou sa hodnotila v randomizovanej, dvojito zaslepenej 26-týždňovej štúdii, kontrolovanej placebom (C04-001). PNH pacienti boli liečení Solirisom aj v štúdii, trvajúcej 52 týždňov, s jednou skupinou (C04-002) a v jednej dlhodobej rozšírenej štúdii (E05-001). Pacienti boli pred liečbou Solirisom zaočkovaní proti meningitíde. Vo všetkých štúdiách bola dávka ekulizumabu 600 mg každých 7 ± 2 dni počas 4 týždňov, po ktorej nasledovalo neskôr 900 mg každých 7 ± 2 dni, a potom 900 mg každých 14 ± 2 dni počas celej doby trvania štúdie. Soliris sa podával vo forme intravenózneho infúzie v trvaní 25 - 45 minút (35 minút ± 10 minút). Pozorovací neintervenciálny register u pacientov s PNH (M07-001) bol zavedený na charakterizovanie prirodzeného priebehu PNH u neliečených pacientov a klinické výsledky počas liečby Solirisom.

V štúdii C04-001 (TRIUMPH) PNH pacienti najmenej so 4 transfúziami počas predchádzajúcich 12 mesiacov (prietoková cytometria potvrdila najmenej 10 % PNH buniek a počet trombocytov najmenej 100 000/mikroliter) boli randomizovaní buď na liečbu Solirisom (n=43) alebo placebom (n=44). Všetci pacienti pred randomizáciou podstúpili vstupné pozorovanie na potvrdenie potreby RBC transfúzie a na zistenie koncentrácie hemoglobínu (set-point), ktorá definovala hemoglobínovú stabilizáciu každého pacienta a výsledky transfúzie. Set-point hemoglobínu bol menší alebo rovný 9 g/dl u pacientov so symptómami a menší alebo rovný 7 g/dl u pacientov bez symptómov. Primárnymi parametrami účinnosti bola stabilizácia hemoglobínu (pacienti, ktorí si udržali koncentráciu hemoglobínu nad set-pointom hemoglobínu a počas celého 26-týždňového obdobia sa vyhli RBC transfúzii) a potreba krvnej transfúzie. K sekundárnym parametrom patrila únava a kvalita života spojená so zdravím. Hemolýza bola sledovaná zvlášť meraním sérových koncentrácií LDH a pomer PNH RBC bol sledovaný pomocou prietokovej cytometrie. Pacienti, ktorí vo východiskovom bode dostávali antikoagulanty a systémové kortikosteroidy, pokračovali v tejto liečbe. Hlavné východiskové charakteristiky boli vyvážené (pozri tabuľku 2).

V nekontrolovanej štúdii C04-002 (SHEPHERD) PNH pacienti najmenej s jednou transfúziou počas predchádzajúcich 24 mesiacov, s počtom trombocytov najmenej 30 000 na mikroliter, dostávali Soliris počas 52-týždňového obdobia. Súbežná liečba zahŕňala antitrombotické lieky u 63 % pacientov a systémové kortikosteroidy u 40 % pacientov. Východiskové charakteristiky sú uvedené v tabuľke 2.

Tabuľka 2: Demografia a charakteristiky pacientov v C04-001 a C04-002

Parameter	C04-001		C04-002
	Placebo N=44	Soliris N=43	Soliris N=97
Priemerný vek (štandardná odchýlka)	38,4 (13,4)	42,1 (15,5)	41,1 (14,4)
Pohlavie - ženské (%)	29 (65,9)	23 (53,5)	49 (50,5)
História aplastickej anémie alebo MDS (%)	12 (27,3)	8 (18,7)	29 (29,9)
Konkomitantné antikoagulancia (%)	20 (45,5)	24 (55,8)	59 (61)
Konkomitantné steroidné/imunosupresívne liečby (%)	16 (36,4)	14 (32,6)	46 (47,4)
Predčasné ukončenie liečby	10	2	1
PRBC za predchádzajúcich 12 mesiacov (medián (Q1,Q3))	17,0 (13,5; 25,0)	18,0 (12,0; 24,0)	8,0 (4,0; 24,0)
Stredná úroveň Hgb (g/dl) pri zadanej hodnote (štandardná odchýlka)	7,7 (0,75)	7,8 (0,79)	–
Úrovně LDH pred liečbou (medián, U/l)	2 234,5	2 032,0	2 051,0
Voľný hemoglobín na začiatku (medián, mg/dl)	46,2	40,5	34,9

V štúdií TRIUMPH sa u pacientov liečených Solirisom pozorovala významne znížená ($p < 0,001$) hemolýza, ktorá viedla k zlepšeniu anémie, čo vyplýva zo zvýšenej stabilizácie hemoglobínu, a k zníženej potrebe RBC transfúzií v porovnaní s pacientmi liečenými placebom (pozri tabuľku 3). Tieto účinky sa pozorovali u pacientov v každej z troch predštudijných vrstiev RBC transfúzie (4 – 14 jednotiek; 15 – 25 jednotiek; > 25 jednotiek). Po 3 týždňoch liečby Solirisom pacienti hlásili menšiu únavu a zlepšenie kvality života spojenú so zdravím. Vzhľadom na veľkosť skúmanej vzorky a trvanie štúdie sa nemohli určiť účinky Solirisu na trombotické udalosti. V štúdií SHEPHERD dokončilo štúdiu 96 z 97 zaradených pacientov (jeden pacient zomrel v dôsledku trombotickej udalosti). Zníženie intravaskulárnej hemolýzy, merané sérovými koncentráciami LDH, bolo počas obdobia liečby trvalé a viedlo k menšiemu počtu transfúzií, k zníženej potrebe RBC transfúzií a k menšej únave. Pozri tabuľku 3.

Tabuľka 3: Výsledky účinnosti v štúdiách C04-001 a C04-002

	C04-001			C04-002*	
	Placebo N=44	Soliris N=43	P - hodnota	Soliris N=97	P- hodnota
Percento pacientov so stabilizovanými koncentráciami hemoglobínu na konci štúdie	0	49	< 0,001	N/A	
Transfundovaná PRBC počas liečby (medián)	10	0	< 0,001	0	< 0,001
Prevenčia transfúzií počas liečby (%)	0	51	< 0,001	51	< 0,001
Úrovně LDH na konci štúdie (medián, U/l)	2 167	239	< 0,001	269	< 0,001
LDH AUC na konci štúdie (medián, U/l x deň)	411 822	58 587	< 0,001	-632 264	< 0,001
Voľný hemoglobín na konci štúdie (medián, mg/dl)	62	5	< 0,001	5	< 0,001
FACIT-Únava (veľkosť účinku)		1,12	< 0,001	1,14	< 0,001

*Výsledky štúdie C04-002 sa vzťahujú na porovnania pred liečbou a po liečbe.

Zo 195 pacientov, ktorí začínali v štúdií C04-001, C04-002 a v ďalších pôvodných štúdiách, PNH pacienti, liečení Solirisom, boli zapojení do dlhodobej rozšírenej štúdie (E05-001). Všetci pacienti si udržali zníženie intravaskulárnej hemolýzy počas celej doby expozície Solirisu v trvaní 10 až 54 mesiacov. Pri liečbe Solirisom sa pozorovalo menej trombotických udalostí ako počas rovnakého časového obdobia pred liečbou. Ale toto zistenie sa dokázalo v nekontrolovaných klinických skúškach.

Register PNH (M07-001) bol použitý na zhodnotenie účinnosti Solirisu u pacientov s PNH bez anamnézy RBC transfúzie. Títo pacienti mali vysokú aktivitu ochorenia, definovanú zvýšenou hemolýzou ($LDH \geq 1,5 \times ULN$) a prítomnosťou súvisiacich klinických symptómov (alebo symptómu): únava, hemoglobínúria, bolesť brucha, dýchavičnosť (dyspnoe), anémia (hemoglobín < 100 g/l), závažná nežiaduca vaskulárna reakcia (vrátane trombózy), dysfágia alebo erektilná dysfunkcia.

V registri PNH bola u pacientov liečených Solirisom pozorovaná redukcia hemolýzy a pridružených symptómov. Po 6 mesiacoch došlo u pacientov liečených Solirisom, bez anamnézy RBC transfúzie, ku signifikantnému ($p < 0,001$) zníženiu hladiny LDH (medián LDH 305 U/l; tabuľka 4). Okrem toho u 74 % pacientov bez transfúzie v anamnéze liečených Solirisom došlo ku klinicky významnému zlepšeniu v skóre FACIT- Únava (t.j. nárast o 4 body alebo viac) a u 84 % v skóre EORTC únava (t.j. pokles o 10 bodov alebo viac).

Tabuľka 4: Výsledky účinnosti (hladina LDH a FACIT-Únava) u pacientov s PNH bez anamnézy transfúzie v M07-001

M07-001	
Parameter	Soliris Bez transfúzie
Hladina LDH na začiatku (medián, U/l)	N=43 1447
Hladina LDH po 6 mesiacoch (medián, U/l)	N=36 305
FACIT-Únava skóre na začiatku (medián)	N=25 32
FACIT-Únava skóre pri poslednom dostupnom hodnotení (medián)	N=31 44

FACIT-Únava sa meria na stupnici 0-52, pričom vyššie hodnoty označujú menšiu únavu.

Atypický hemolyticko-uremický syndróm

Na hodnotenie účinnosti Solirisu v liečbe aHUS boli použité údaje od 100 pacientov zo štyroch prospektívnych kontrolovaných štúdií, troch s dospelými a dospelými pacientmi (C08-002A/B, C08-003A/B, C10-004), jednej s pediatrickými a dospelými pacientmi (C10-003) a od 30 pacientov z jednej retrospektívnej štúdie (C09-001r).

Štúdia C08-002A/B bola prospektívna, kontrolovaná, nezaslepená štúdia, ktorá zahŕňala pacientov v skoršej fáze aHUS s dôkazom klinických prejavov trombotickej mikroangiopatie s počtom krvných doštičiek $\leq 150 \times 10^9/l$ napriek PE/PI a LDH a sérovým kreatinínom nad hornými hranicami normálu. Štúdia C08-003A/B bola prospektívna, kontrolovaná, nezaslepená štúdia, ktorá zahŕňala pacientov s dlhodobým aHUS bez viditeľného dôkazu klinických prejavov trombotickej mikroangiopatie a ktorí dostávali dlhodobú PE/PI (≥ 1 PE/PI liečba každé dva týždne a nie viac ako 3 PE/PI liečby/týždeň minimálne po dobu 8 týždňov pred prvou dávkou). Pacienti v oboch prospektívnych štúdiách boli liečení Solirisom po dobu 26 týždňov a väčšina pacientov bola zaradená do dlhodobej, nezaslepenej rozšírenej štúdie. Všetci pacienti zaradení do oboch prospektívnych štúdií mali hladinu ADAMTS-13 nad 5 %.

Pacienti boli pred prijatím Solirisu zaočkovaní vakcínou proti meningokokom alebo dostali profylaktickú liečbu príslušnými antibiotikami po dobu 2 týždňov po očkovaní. Vo všetkých štúdiách bola dávka Solirisu u dospelých a dospelých pacientov s aHUS 900 mg každých 7 ± 2 dni po dobu 4 týždňov, nasledované 1 200 mg o 7 ± 2 dni neskôr, potom 1 200 mg každých 14 ± 2 dni po dobu trvania štúdie. Soliris sa podával ako intravenózna infúzia počas 35 minút. Dávkovací režim u detských pacientov a dospelých s telesnou hmotnosťou menej ako 40 kg bol definovaný na základe farmakokinetickej (FK) simulácie, ktorá identifikovala odporúčanú dávku a schému založenú na telesnej hmotnosti (pozri časť 4.2).

Primárne koncové ukazovatele zahŕňali zmenu počtu krvných doštičiek z východiskovej hodnoty v štúdiu C08-002A/B a stav bez udalosti trombotickej mikroangiopatie (TMA) v štúdiu C08-003A/B. Ďalšie koncové ukazovatele zahŕňali mieru TMA intervencie, hematologickú normalizáciu, úplnú TMA odpoveď, zmeny v LDH, renálne funkcie a kvalitu života. Stav bez TMA udalosti bol definovaný ako neprítomnosť nasledujúcich ukazovateľov po dobu minimálne 12 týždňov: zníženie počtu krvných doštičiek o > 25 % z východiskovej hodnoty, PE/PI a nová dialýza. TMA intervencie boli definované ako PE/PI alebo nová dialýza. Hematologická normalizácia bola definovaná ako normalizácia počtu krvných doštičiek a hladín LDH pretrvávajúca po ≥ 2 po sebe nasledujúce merania po ≥ 4 týždne. Úplná TMA odpoveď bola definovaná ako hematologická normalizácia a ≥ 25 % zníženie sérového kreatinínu pretrvávajúce po ≥ 2 po sebe nasledujúce merania po dobu ≥ 4 týždne.

Východiskové charakteristiky sú uvedené v tabuľke 5.

Tabuľka 5: Demografia a charakteristiky pacienta v C08-002A/B a C08-003A/B

Parameter	C08-002A/B	C08-003A/B
	Soliris N=17	Soliris N=20
Čas od prvej diagnostiky do skríningu v mesiacoch, medián (min, max)	10 (0,26; 236)	48 (0,66; 286)
Čas od súčasného klinického prejavu TMA do skríningu v mesiacoch, medián (min, max)	<1 (< 1, 4)	9 (1, 45)
Počet PE/PI pre súčasný klinický prejav TMA, medián (min, max)	17 (2, 37)	62 (20, 230)
Počet PE/PI počas 7 dní pred prvou dávkou ekulizumabu, medián (min, max)	6 (0, 7)	2 (1, 3)
Východiskový počet krvných doštičiek ($\times 10^9/l$), priemerná hodnota (SD)	109 (32)	228 (78)
Východiskové LDH (U/l), priemerná hodnota (SD)	323 (138)	223 (70)
Pacienti bez identifikovanej mutácie, n (%)	4 (24)	6 (30)

Pacienti v štúdiu aHUS C08-002A/B dostávali Soliris minimálne počas 26 týždňov. Po ukončení úvodného 26-týždňového liečebného obdobia väčšina pacientov pokračovala v užívaní Solirisu zaradením do predĺženej štúdie. V štúdiu aHUS C08-002A/B bol medián trvania liečby Solirisom približne 100 týždňov (rozmedzie: 2 týždne až 145 týždňov).

Po začatí liečby Solirisom sa pozorovalo zníženie aktivity terminálneho komplementu a zvýšenie počtu krvných doštičiek v porovnaní s východiskovou hodnotou. Zníženie aktivity terminálneho komplementu sa pozorovalo u všetkých pacientov po začatí liečby Solirisom. Tabuľka 6 zhromažďuje výsledky účinnosti pre štúdiu aHUS C08-002A/B. Všetky hodnotenia účinnosti ukázali zlepšenie alebo zachovanie koncových ukazovateľov počas dvoch rokov liečby. Úplná TMA odpoveď bola zachovaná u všetkých respondentov. Ak liečba pokračovala dlhšie ako 26 týždňov, dvaja ďalší pacienti dosiahli a udržiavali úplnú TMA odpoveď z dôvodu normalizácie LDH (1 pacient) a zníženiu sérového kreatinínu (2 pacienti).

Renálna funkcia meraná pomocou eGFR sa zlepšila a ostala zachovaná počas liečby Solirisom. Štyria z piatich pacientov, ktorí vyžadovali dialýzu pri vstupe do štúdie, boli schopní vysadiť dialýzu počas trvania liečby Solirisom a u jedného pacienta sa vyvinula nová požiadavka na dialýzu. Pacienti zaznamenali zlepšenú kvalitu života súvisiacu so zdravím (quality of life – QoL).

V štúdiu aHUS C08-002A/B boli odpovede na Soliris podobné u pacientov s identifikovanými mutáciami génov kódujúcich proteíny komplementového regulačného faktora alebo bez nich.

Pacienti v štúdiu aHUS C08-003A/B dostávali Soliris minimálne počas 26 týždňov. Po ukončení úvodného 26-týždňového liečebného obdobia väčšina pacientov pokračovala v užívaní Solirisu zaradením do predĺženej štúdie. V štúdiu aHUS C08-003A/B bol medián trvania liečby Solirisom približne 114 týždňov (rozmedzie: 26 týždňov až 129 týždňov). Tabuľka 6 zhromažďuje výsledky účinnosti pre štúdiu aHUS C08-003A/B.

V štúdiu aHUS C08-003A/B boli odpovede na Soliris podobné u pacientov s identifikovanými mutáciami génov kódujúcich proteíny komplementového regulačného faktora alebo bez nich. Po začatí liečby Solirisom sa u všetkých pacientov pozorovalo zníženie aktivity terminálneho komplementu. Všetky hodnotenia účinnosti ukázali zlepšenie alebo zachovanie koncových ukazovateľov počas dvoch rokov liečby. Úplná TMA odpoveď bola zachovaná u všetkých respondentov. Ak liečba pokračovala po dobu dlhšiu ako 26 týždňov, ďalších šesť pacientov dosiahlo a udržalo úplnú TMA odpoveď v dôsledku zníženia sérového kreatinínu. Ani jeden pacient nepotreboval novú dialýzu pri Solirise. Renálna funkcia meraná pomocou mediánu eGFR sa zvýšila počas liečby Solirisom.

Tabuľka 6: Výsledky účinnosti v prospektívnych aHUS štúdiách C08-002A/B a C08-003A/B

	C08-002A/B N=17		C08-003A/B N=20	
	Po 26 týždňoch	Po dvoch rokoch ¹	Po 26 týždňoch	Po dvoch rokoch ¹
Normalizácia počtu krvných doštičiek Všetci pacienti, n (%) (95 % CI)	14 (82) (57-96)	15 (88) (64-99)	18 (90) (68-99)	18 (90) (68-99)
Pacienti s abnormálnou východiskovou hodnotou, n/n (%)	13/15 (87)	13/15 (87)	1/3 (33)	1/3 (33)
Stav bez udalostí TMA, n (%) (95 % CI)	15 (88) (64-99)	15 (88) (64-99)	16 (80) (56-94)	19 (95) (75-99)
Miera intervencie TMA Denná miera pred ekulizumabom, medián (min, max)	0,88 (0,04; 1,59)	0,88 (0,04; 1,59)	0,23 (0,05; 1,09)	0,23 (0,05; 1,09)
Denná miera počas liečby ekulizumabom, medián (min, max)	0 (0; 0,31)	0 (0; 0,31)	0	0
<i>P</i> -hodnota	<i>P</i> < 0,0001	<i>P</i> < 0,0001	<i>P</i> < 0,0001	<i>P</i> < 0,0001
Zlepšenie CKD o ≥ 1 stupeň, n (%) (95 % CI)	10 (59) (33-82)	12 (71) (44-90)	7 (35) (15-59)	12 (60) (36-81)
Zmena eGFR ml/min/1,73 m ² : medián (rozmedzie)	20 (-1; 98)	28 (3; 82)	5 (-1; 20)	11 (-42; 30)
Zlepšenie eGFR ≥ 15 ml/min/1,73 m ² , n (%) (95 % CI)	8 (47) (23-72)	10 (59) (33-82)	1 (5) (0-25)	8 (40) (19-64)
Zmena v Hgb > 20 g/l, n (%) (95 % CI)	11 (65) (38-86) ²	13 (76) (50-93)	9 (45) (23-68) ³	13 (65) (41-85)
Hematologická normalizácia, n (%) (95 % CI)	13 (76) (50-93)	15 (88) (64-99)	18 (90) (68-99)	18 (90) (68-99)
Úplná odpoveď TMA, n (%) (95 % CI)	11 (65) (38-86)	13 (76) (50-93)	5 (25) (9-49)	11 (55) (32-77)

¹V deň ukončenia zberu údajov (20. apríl 2012)²Štúdia C08-002: 3 pacienti dostávali ESA, ktorý bol vysadený po začatí liečby ekulizumabom³Štúdia C08-003: 8 pacientov dostávalo ESA, ktorý bol vysadený u 3 z nich počas liečby ekulizumabom

Do štúdie aHUS C10-004 bolo zaradených 41 pacientov, ktorí vykazovali známky trombotickej mikroangiopatie (TMA). Na zaradenie pacientov do štúdie bolo nutné, aby mali počet trombocytov < dolnú hranicu normálneho rozmedzia (LLN), dôkaz hemolýzy ako je zvýšenie LDH v sére a sérového kreatinínu nad hornú hranicu normálu, a to bez nutnosti dlhodobej dialýzy. Medián veku pacientov bol 35 (rozmedzie: 18 až 80 rokov). Všetci pacienti zapísaní v štúdii aHUS C10-004 mali hladinu ADAMTS-13 nad 5 %. U päťdesiatjeden percent pacientov bola zistená mutácia regulačného faktora komplementu alebo auto-protilátky. Celkom 35 pacientov dostávalo PE/PI pred ekulizumabom. Tabuľka 7 zhŕňa kľúčové klinické a s chorobou súvisiace charakteristiky pacientov zaradených do aHUS C10-004.

Tabuľka 7: Základné charakteristiky pacientov zaradených do aHUS štúdie C10-004

Parameter	aHUS štúdia C10-004 N=41
Čas od diagnostiky aHUS do prvej dávky v štúdiu (mesiace), medián (min., max.).	0,79 (0,03; 311)
Čas od súčasného klinického prejavu TMA do prvej dávky v štúdiu (mesiace), medián (min., max.).	0,52 (0,03; 19)
Východiskový počet krvných doštičiek ($\times 10^9/l$), medián (min., max.).	125 (16; 332)
Východisková hodnota LDH (U/l), medián (min., max.).	375 (131; 3318)
Východisková hodnota eGFR (ml/min/1,73 m ²), medián (min., max.).	10 (6; 53)

Pacienti v štúdiu aHUS C10-004 dostávali Soliris počas minimálne 26 týždňov. Po ukončení počiatočnej 26 týždňov trvajúcej liečby si väčšina pacientov zvolila, že bude pokračovať v dlhodobom podávaní.

Zníženie aktivity terminálneho komplementu a zvýšenie počtu krvných doštičiek vzhľadom k východiskovej hodnote boli pozorované po zahájení liečby Solirisom. Soliris redukoval symptómy komplementom sprostredkovanej TMA aktivity, čo sa prejavilo zvýšením priemerného počtu krvných doštičiek z počiatočnej hodnoty a za 26 týždňov. V štúdiu aHUS C10-004 narástol priemerný počet doštičiek ($\pm$ SD) z východiskovej hodnoty $119 \pm 66 \times 10^9/l$ na hodnotu $200 \pm 84 \times 10^9/l$ za jeden týždeň; tento účinok pretrvával počas 26 týždňov (priemerný počet krvných doštičiek ($\pm$ SD) v 26. týždni: $252 \pm 70 \times 10^9/l$). Renálna funkcia, meraná ako eGFR, sa v priebehu liečby liekom Soliris zlepšila. Dvadsať z 24 pacientov, ktorí potrebovali dialýzu na začiatku štúdie, mohli prerušiť dialýzu počas liečby Solirisom. Tabuľka 8 zhrňa výsledky účinnosti v štúdiu aHUS C10-004.

Tabuľka 8: Výsledky účinnosti v prospektívnej štúdiu s aHUS C10-004

Parameter účinnosti	aHUS štúdia C10-004 (N=41) Po 26 týždňoch
Zmena počtu krvných doštičiek za 26 týždňov ($10^9/l$)	111 (-122; 362)
Hematologická normalizácia, n (%)	36 (88)
Medián trvania hematologickej normalizácie, týždne (rozmedzie) ¹	46 (10; 74)
Úplná TMA odpoveď, n (%)	23 (56)
Medián trvania úplnej TMA odpovede, týždne (rozmedzie) ¹	42 (6; 74)
TMA bez príhod, n (%)	37 (90)
95 % CI	77; 97
Úroveň denných zákrokov TMA, medián (rozmedzie)	
Pred ekulizumabom	0,63 (0; 1,38)
V priebehu liečby ekulizumabom	0 (0; 0,58)

¹ V deň ukončenia zberu údajov (4. september 2012), s mediánom trvania liečby Solirisom 50 týždňov (v rozmedzí: 13 až 86 týždňov).

Dlhodobá liečba Solirisom (medián 52 týždňov, v rozmedzí 15 až 126 týždňov) bola spojená so zvýšenou mierou klinicky významného zlepšenia u dospelých pacientov s aHUS. Ak liečba Solirisom trvala dlhšie ako 26 týždňov, traja ďalší pacienti (63 % pacientov celkovo) dosiahli kompletnú TMA odpoveď, a štyria ďalší pacienti (98 % pacientov celkovo) dosiahli hematologickú normalizáciu. Na

poslednom zhodnotení, 25 zo 41 pacientov (61 %) dosiahlo zlepšenie eGFR o ≥ 15 ml/min/1,73 m² oproti východiskovému stavu.

Refraktérna generalizovaná myasténia gravis

Na zhodnotenie účinnosti Solirisu pri liečbe refraktérnej gMG sa použili údaje od 139 pacientov z dvoch prospektívnych kontrolovaných štúdií (štúdia C08-001 a ECU-MG-301) a jedného otvoreného pokračovacieho skúšania (štúdia ECU-MG-302).

Štúdia ECU-MG-301 (REGAIN) s trvaním 26 týždňov bola dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná, multicentrická štúdia fázy 3 so Solirisom u symptomatických pacientov so zlyhaním predchádzajúcej liečby. 26-týždňové obdobie liečby dokončilo 118 zo 125 (94 %) pacientov a 117 (94 %) pacientov bolo následne zaradených do štúdie ECU-MG-302, otvorenej, multicentrickej, dlhodobej pokračovacej štúdie účinnosti a bezpečnosti, v ktorej sa všetci pacienti liečili Solirisom.

V štúdii ECU-MG-301 boli pacienti s gMG s pozitívnym sérologickým testom na protilátky proti AChR, v triede II až IV podľa klinickej klasifikácie MGFA (*Myasthenia Gravis Foundation of America*) a s celkovým skóre ≥ 6 v MG-ADL randomizovaní na liečbu buď Solirisom (n=62) alebo na placebo (n=63). Všetci pacienti zahrnutí do skúšania mali refraktérnu gMG a spĺňali nasledujúce vopred definované kritériá:

1) Zlyhanie liečby 2 alebo viacerými imunosupresívami (buď v kombinácii alebo ako monoterapia), ktorá trvala najmenej 1 rok, čo znamená, že u pacientov pokračovalo zhoršenie schopnosti vykonávať každodenné aktivity napriek liečbe imunosupresívami.

ALEBO

2) Zlyhanie liečby aspoň jedným imunosupresívom a na kontrolu symptómov bola potrebná dlhodobá výmena krvnej plazmy alebo i.v. Ig, čo znamená, že liečba svalovej slabosti u pacientov vyžadovala výmenu krvnej plazmy alebo i.v. Ig na pravidelnej báze najmenej každé 3 mesiace počas predchádzajúcich 12 mesiacov.

Pred začatím liečby Solirisom dostali pacienti meningokokovú vakcínu alebo profylaktickú liečbu vhodnými antibiotikami do uplynutia 2 týždňov po vakcinácii. V štúdiách ECU-MG-301 a ECU-MG-302 boli dávky Solirisu u dospelých pacientov s refraktérnou gMG 900 mg každých 7 ± 2 dní počas 4 týždňov, nasledované dávkou 1 200 mg v 5. týždni ± 2 dni, potom 1 200 mg každých 14 ± 2 dní počas trvania štúdie. Soliris sa podával ako intravenózna infúzia s trvaním 35 minút.

Tabuľka 9 uvádza základné charakteristiky pacientov s refraktérnou gMG zaradených do štúdie ECU-MG-301.

Tabuľka 9: Demografické údaje a charakteristiky pacientov v štúdiu ECU-MG-301

	Soliris (n=62)	Placebo (n=63)
Vek v čase stanovenia diagnózy MG (roky), Priemer (min, max)	38,0 (5,9; 70,8)	38,1 (7,7; 78,0)
Ženy, n (%)	41 (66,1)	41 (65,1)
Trvanie MG (roky), Priemer (min, max)	9,9 (1,3; 29,7)	9,2 (1,0; 33,8)
Východiskové MG-ADL skóre		
Priemer (SD)	10,5 (3,06)	9,9 (2,58)
Medián	10,0	9,0
Východiskové QMG skóre		
Priemer (SD)	17,3 (5,10)	16,9 (5,56)
Medián	17,0	16,0
Liečba ≥ 3-ma imunosupresívami* od stanovenia diagnózy, n (%)	31 (50,0)	34 (54,0)
Počet pacientov s predchádzajúcou exacerbáciou od stanovenia diagnózy, n (%)	46 (74,2)	52 (82,5)
Počet pacientov s predchádzajúcou MG krízou od stanovenia diagnózy, n (%)	13 (21,0)	10 (15,9)
Akákoľvek predchádzajúca ventilačná podpora od stanovenia diagnózy, n (%)	15 (24,2)	14 (22,2)
Akákoľvek predchádzajúca intubácia od stanovenia diagnózy (MGFA trieda V), n (%)	11 (17,7)	9 (14,3)

* Medzi imunosupresíva okrem iného patrili kortikosteroidy, azatioprin, mykofenolát, metotrexát, cyklosporín, takrolimus alebo cyklofosfamid.

SD = smerodajná odchýlka (*Standard Deviation*)

Primárnym koncovým ukazovateľom v štúdiu ECU-MG-301 bola zmena v celkovom skóre MG-ADL (*Activities of Daily Living Profile*, Profil denných aktivít – hodnota hlásená pacientom, ktorá bola validovaná pre gMG) od východiskového stavu po 26. týždeň. Primárna analýza MG-ADL prebehla prostredníctvom najhoršej hodnoty testu ANCOVA s priemernou hodnotou 56,6 pre Soliris a 68,3 pre placebo na základe hodnotenia 125 pacientov v štúdiu ($p=0,0698$).

Kľúčovým sekundárnym koncovým ukazovateľom bola zmena v celkovom skóre kvantitatívneho skórovacieho systému QMG (*Quantitative MG Scoring System* – hodnota hlásená lekárom, ktorá bola validovaná pre gMG,) od východiskového stavu po 26. týždeň. Primárna analýza celkového skóre QMG prebehla prostredníctvom najhoršej hodnoty testu ANCOVA s priemernou hodnotou 54,7 pre Soliris a 70,7 pre placebo na základe hodnotenia 125 pacientov v štúdiu ($p=0,0129$).

Výsledky účinnosti z vopred stanovených analýz s opakovanými meraniami uskutočnenými pre primárne a sekundárne koncové ukazovatele sú uvedené v tabuľke 10.

Tabuľka 10: ECU-MG-301 Výsledky účinnosti- zmena v 26. týždni oproti východiskovej hodnote

Koncové parametre účinnosti: zmena celkového skóre v 26. týždni oproti východiskovej hodnote	Soliris (n=62) (SEM)	Placebo (n=63) (SEM)	Zmena v skupine so Solirisom v porovnaní s placebom – rozdiel priemerov stanovených metódou najmenších štvorcov (95 % CI)	p-hodnota (použitím analýzy opakovaných meraní)
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 = štandardná chyba priemeru CI = interval spoľahlivosti (*Confidence Interval*). MGC = stupnica na meranie myastenie gravis (*Myasthenia Gravis Composite*), MG-QoL15 = dotazník s 15 položkami ohľadom kvality života pri myasténii gravis

V štúdiu ECU-MG-301 bol ako klinický respondér v celkovom skóre MG-ADL definovaný pacient, u ktorého bolo zistené zlepšenie najmenej o 3 body. Podiel klinických respondérov v 26. týždni bez záchranej liečby bol 59,7 % pri Solirise a 39,7 % pri placebe (p=0,0229).

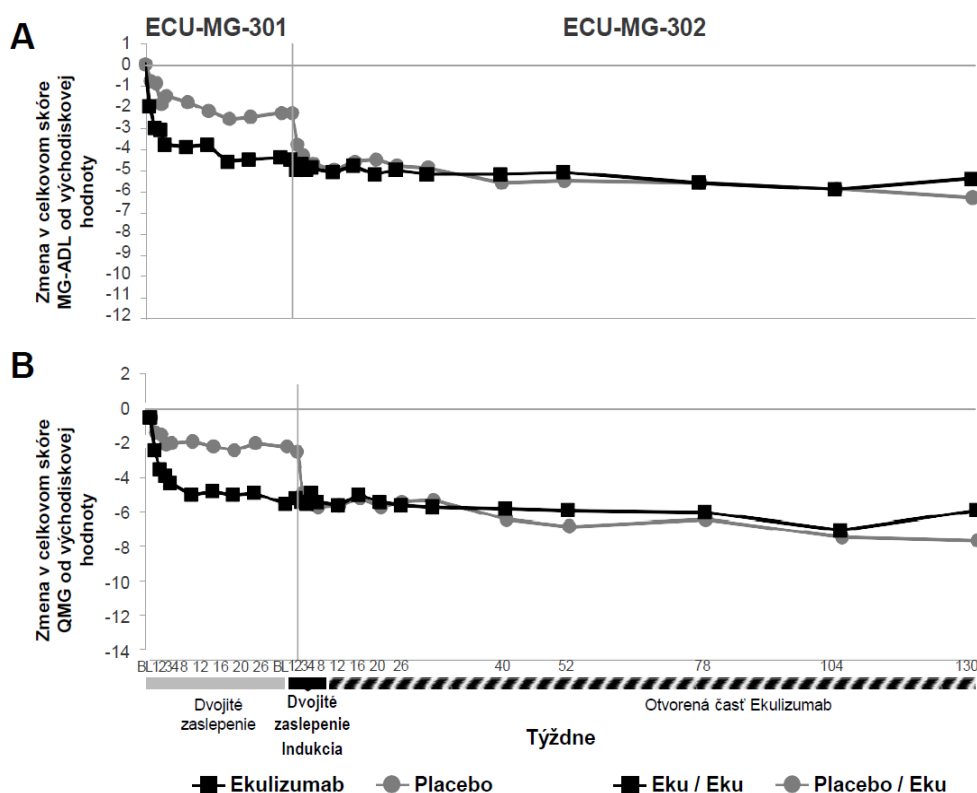
V štúdiu ECU-MG-301 bol ako klinický respondér v celkovom skóre QMG definovaný pacient, u ktorého bolo zistené zlepšenie najmenej o 5 bodov. Podiel klinických respondérov v 26. týždni bez záchranej liečby bol 45,2 % pri Solirise a 19 % pri placebe (p=0,0018).

Tabuľka 11 uvádza prehľad pacientov, ktorí v priebehu 26 týždňov štúdie hlásili klinické zhoršenie a pacientov, ktorých stav si vyžadoval záchrannú liečbu.

Tabuľka 11: Klinické zhoršenie a záchranná liečba v ECU-MG-301

Premenná	Štatistický ukazovateľ	Placebo (N=63)	Soliris (N=62)
Celkový počet pacientov s hláseným klinickým zhoršením	n (%)	15 (23,8)	6 (9,7)
Celkový počet pacientov s potrebou záchranej liečby	n (%)	12 (19,0)	6 (9,7)

Zo 125 pacientov zaradených do ECU-MG-301 sa následne 117 pacientov zaradilo do dlhodobého predĺženia štúdie (štúdia ECU-MG-302), v ktorom sa všetci liečili Solirisom. U pacientov, ktorí sa predtým v štúdiu ECU-MG-301 liečili Solirisom, v štúdiu ECU-MG-302 sa naďalej vo všetkých ukazovateľoch (MG-ADL, QMG, MGC a MG-QoL15) preukazoval trvalý účinok Solirisu počas ďalších 130 týždňov liečby ekulizumabom. U pacientov, ktorí dostávali v štúdiu ECU-MG-301 placebo (skupina placebo/ekulizumab v štúdiu ECU-MG-302), sa objavilo zlepšenie po začatí liečby ekulizumabom a v štúdiu ECU-MG-302 pretrvalo dlhšie ako 130 týždňov. Obrázok 1 ukazuje zmenu v MG-ADL (A) a QMG (B) od východiskovej hodnoty po 26 týždňov liečby v štúdiu ECU-MG-301 a po 130 týždňov liečby (n=80 pacientov) v štúdiu ECU-MG-302.



Obrázok 1: Priemerné zmeny od východiskovej hodnoty v MG-ADL (1A) a QMG (1B) počas štúdií ECU-MG-301 a ECU-MG-302

V štúdií ECU-MG-302 mali lekári možnosť upraviť základné imunosupresívne liečby. Za týchto okolností sa u 65,0 % pacientov znížila ich denná dávka najmenej 1 imunosupresívnej liečby (IST, *immunosuppressive therapy*); 43,6 % pacientov ukončilo IST. Najčastejším dôvodom zmeny IST bolo zlepšenie symptómov MG.

V klinických štúdiách boli Solirisom liečení 22 (17,6 %) starší pacienti (vo veku > 65 rokov) s refraktérnou gMG. Vo vzťahu k veku sa nepozorovali žiadne podstatné rozdiely v bezpečnosti a účinnosti.

Neuromyelitis optica a jej spektrum ochorení

Údaje od 143 pacientov v jednej kontrolovanej štúdií (štúdiá ECU-NMO-301) a od 119 pacientov, ktorí pokračovali v jednom otvorenom predĺžení skúšania (štúdiá ECU-NMO-302) sa použili na hodnotenie účinnosti a bezpečnosti Solirisu v liečbe pacientov s NMOSD.

Štúdiá ECU-NMO-301 bola dvojito zaslepená, randomizovaná, placebom kontrolovaná, multicentrická štúdiá fázy 3 so Solirisom u pacientov s NMOSD.

V štúdií ECU-NMO-301 boli pacienti s NMOSD, s pozitívnym sérologickým testom na protilátky anti-AQP4, s najmenej 2 relapsami v posledných 12 mesiacoch v anamnéze alebo s 3 relapsami v posledných 24 mesiacoch s najmenej 1 relapsom v 12 mesiacoch pred skrúingom a so skóre rozšírenej škály stavu postihnutia (*Expanded Disability Status Scale*, EDSS) ≤ 7 , randomizovaní v pomere 2:1 buď na Soliris (n = 96) alebo placebo (n = 47). Pacienti mali povolené dostávať počas štúdie základnú imunosupresívnu terapiu v stabilnej dávke, s výnimkou rituximabu a mitoxantrónu.

Pacienti boli buď zaočkovaní proti meningitíde najmenej 2 týždne pred začiatkom liečby Solirisom alebo dostávali profylaktickú liečbu príslušnými antibiotikami počas 2 týždňov po očkovaní.

V klinickom vývojovom programe ekulizumabu v súvislosti s NMOSD bola dávka Solirisu u dospelých pacientov s NMOSD 900 mg každých 7 ± 2 dní počas 4 týždňov, nasledovaná dávkou 1 200 mg v týždni 5 ± 2 dní, potom 1 200 mg každých 14 ± 2 dní počas trvania štúdie. Soliris sa podával ako intravenózna infúzia v trvaní 35 minút.

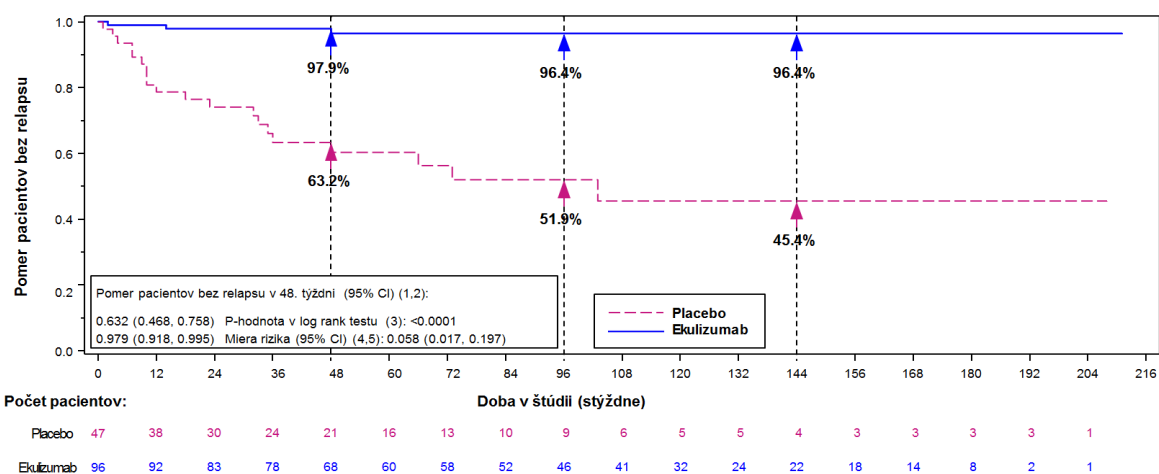
Väčšina pacientov (90,9 %) boli ženy. Približne polovica boli belosi (49,0 %). Medián veku pri prvej dávke skúšaného liečiva bol 45 rokov.

Tabuľka 12: Anamnéza ochorení a východiskové charakteristiky pacientov v štúdiu ECU-NMO-301

Premenná	Štatistika	Placebo (N = 47)	Ekulizumab (N = 96)	Celkovo (N = 143)
Anamnéza NMOSD				
Vek (roky) pacienta pri prvých klinických prejavoch NMOSD	Priemer (SD)	38,5 (14,98)	35,8 (14,03)	36,6 (14,35)
	Medián	38,0	35,5	36,0
	Min, Max	12; 73	5; 66	5; 73
Čas (roky) od prvých klinických prejavov NMOSD do prvej dávky skúšaného liečiva	Priemer (SD)	6,601 (6,5863)	8,156 (8,5792)	7,645 (7,9894)
	Medián	3760	5,030	4,800
	Min, Max	0,51; 29,10	0,41; 44,85	0,41; 44,85
Anamnéza ročnej miery relapsov za 24 mesiacov pred skrúingom	Priemer (SD)	2,07 (1,037)	1,94 (0,896)	1,99 (0,943)
	Medián	1,92	1,85	1,92
	Min, Max	1,0; 6,4	1,0; 5,7	1,0; 6,4
Východiskové hodnoty				
Východiskové EDSS skóre	Priemer (SD)	4,26 (1,510)	4,15 (1,646)	4,18 (1,598)
	Medián	4,00	4,00	4,00
	Min, Max	1,0; 6,5	1,0; 7,0	1,0; 7,0
Žiadne užívanie IST pri vstupe	n (%)	13 (27,7)	21 (21,9)	34 (23,8)

Skratky: ARR = posudzovaná miera relapsov (*adjudicated relapse rate*); EDSS = rozšírená škála stavu postihnutia (*Expanded Disability Status Scale*); IST = imunosupresívna liečba (*immunosuppressant therapy*); Max = maximum; Min = minimum; NMOSD = neuromyelitis optica a jej spektrum ochorení; SD = smerodajná odchýlka (*standard deviation*).

Primárny koncový ukazovateľ v štúdiu ECU-NMO-301 bol čas do prvého relapsu počas skúšania, ktorý posudzovala nezávislá komisia, pre ktorú boli liečené skupiny zaslepené. Pozoroval sa významný účinok ekulizumabu na čas do prvého posúdeného relapsu počas skúšania (*on-trial relaps*) v porovnaní s placebom (zníženie relatívneho rizika o 94 %; pomer rizík 0,058; $p < 0,0001$) (obrázok 2). U pacientov liečených Solirisom a súbežnou liečbou IST alebo bez nej sa zaznamenalo podobné predĺženie času do prvého relapsu počas skúšania.



Obrázok 2: Odhady prežitia podľa Kaplan-Meiera vzhľadom na čas do prvého relapsu počas skúšania v štúdiu ECU-NMO-301 posúdeného komisiou - úplný analyzovaný súbor

Poznámka: pacienti, ktorí nemali relaps počas skúšania posúdený komisiou boli na konci študijného obdobia vyradení.

Stratifikované analýzy sú založené na štyroch randomizačných vrstvách:

(i) nízka EDSS pri randomizácii ($\leq 2,0$), (ii) pri randomizácii vysoká EDSS ($\geq 2,5$ až ≤ 7) a bez doterajšej liečby, (iii) pri randomizácii vysoká EDSS ($\geq 2,5$ až ≤ 7) a pokračovanie v rovnakej/rovnakých IST od posledného relapsu, (iv) pri randomizácii vysoká EDSS ($\geq 2,5$ až ≤ 7) a zmenená/zmenené IST od posledného relapsu.

1 Podľa metódy odhadu funkcie prežitia podľa Kaplan-Meiera

2 Podľa komplementárnej log-log transformácie.

3 Podľa stratifikovaného log-rank testu.

4 Podľa stratifikovaného Coxovho modelu proporcionálneho rizika.

5 Waldov interval spoľahlivosti.

Skratky: CI = interval spoľahlivosti; EDSS = rozšírená škála stavu postihnutia; IST = imunosupresívna liečba

Miera posúdených ročných relapsov počas skúšania (*annualized relapse rate*, ARR) (95 % CI) pre ekulizumab v porovnaní s placebom bola 0,045 (0,013; 0,151), čo predstavuje 95,5 % relatívne zníženie posúdenej ARR počas skúšania u pacientov liečených ekulizumabom v porovnaní s pacientami na placebe ($p < 0,0001$) (tabuľka 13).

Tabuľka 13: Miera posúdených ročných relapsov počas skúšania v štúdiu ECU-NMO-301 – úplný analyzovaný súbor

Premenná	Štatistika	Placebo (N = 47)	Ekulizumab (N = 96)
Celkový počet relapsov	Súčet	21	3
Celkový počet pacientorokov v sledovanom období	n	52,41	171,32
Upravená posúdená ARR ^a	Miera	0,350	0,016
	95 % CI	0,199; 0,616	0,005; 0,050
Liečebný účinok ^a	Pomer miery (ekulizumab/placebo)		0,045
	95 % CI		0,013; 0,151
	p-hodnota		< 0,0001

^a Podľa Poissonovej regresie upravenej podľa randomizačných vrstiev a anamnestickéj ARR za 24 mesiacov pred skrúingom.

Skratky: ARR = ročná miera relapsov (*annualized relapse rate*); CI = interval spoľahlivosti.

V porovnaní s pacientmi liečenými placebom mali pacienti liečení ekulizumabom znížené ročné miery hospitalizácií (0,04 pri ekulizumabe oproti 0,31 pri placebe), intravenózne podávania kortikosteroidov k liečbe akútnych relapsov (0,07 pri ekulizumabe oproti 0,42 pri placebe) a výmeny plazmy (0,02 pri ekulizumabe oproti 0,19 pri placebe).

Distribúcia zmien od východiskovej hodnoty po koniec štúdie ďalších sekundárnych koncových ukazovateľov uprednostnila liečbu ekulizumabom pred placebom pri všetkých stanoveniach neurologických postihnutí (EDSS skóre [nominálne $p = 0,0597$] a mRS [$p = 0,0154$]), funkčné postihnutie (HAI [nominálne $p = 0,0002$]) a kvalita života (EQ-5D VAS [nominálne $p = 0,0309$] a index EQ-5D [nominálne $p = 0,0077$]).

Vo finálnej analýze štúdie ECU-NMO-302 sa pri liečbe ekulizumabom ukázalo významné a klinicky významné zníženie ARR počas skúšania (podľa rozhodnutia ošetrojúceho lekára), založené na mediáne (min, max) zmeny (-1,825 [-6,38; 1,02], $p < 0,0001$) od anamnestického ARR (24 mesiacov pred skríningom do štúdie ECU-NMO-301).

V štúdií ECU-NMO-302 mali lekári možnosť upraviť základnú liečbu imunosupresívami. Za týchto okolností najčastejšou zmenou imunosupresívnej liečby bolo zníženie liečebnej dávky imunosupresíva, čo sa stalo u 21,0 % pacientov. Navyše u 15,1 % pacientov sa ukončila IST.

Soliris (ekulizumab) sa neskúmalo na liečbu akútnych relapsov u pacientov s NMOSD.

Pediatrická populácia

Paroxyzmálna nočná hemoglobínúria

Celkovo 7 pediatrických pacientov s PNH s mediánom hmotnosti 57,2 kg (rozmedzie 48,6 až 69,8 kg) a vo veku 11 až 17 rokov (medián veku: 15,6 rokov) dostávalo Soliris v štúdií M07-005.

Liečba ekulizumabom v navrhovanom dávkovacom režime u detí a dospievajúcich súvisela so znížením intravaskulárnej hemolýzy meranej sérovou hladinou LDH. Tiež spôsobila výrazné zníženie alebo elimináciu krvných transfúzií a sklon k celkovému zlepšeniu celkovej funkcie. Zdá sa, že účinnosť liečby ekulizumabom u detských a dospievajúcich pacientov s PNH sa zhoduje s účinnosťou pozorovanou u dospelých pacientov s PNH zaradených do pivotných PNH štúdií (C04-001 a C04-002) (tabuľky 3 a 14).

Tabuľka 14: Výsledky účinnosti v pediatrickej PNH štúdií M07-005

	Priemer (SD)	P – hodnota	
		Wilcoxonovo znamienkové poradie	Párový t-test
Zmena hodnoty LDH od východiskovej hodnoty po hodnotu v 12. týždni (U/l)	-771 (914)	0,0156	0,0336
LDH AUC (U/l x deň)	-60 634 (72 916)	0,0156	0,0350
Zmena voľného hemoglobínu v plazme od východiskovej hodnoty po hodnotu v 12. týždni (mg/dl)	-10,3 (21,13)	0,2188	0,1232
Zmena veľkosti klonu typu II RBC od východiskovej hodnoty (percento aberačných buniek)	1,80 (358,1)		
Zmena PedsQL™4.0 hlavnej generickej škály od východiskovej hodnoty po hodnotu v 12. týždni (pacienti)	10,5 (6,66)	0,1250	0,0256
Zmena PedsQL™4.0 hlavnej generickej škály od východiskovej hodnoty po hodnotu v 12. týždni (rodičia)	11,3 (8,5)	0,2500	0,0737
Zmena PedsQL™4.0 viacrozmernej únavy od východiskovej hodnoty po hodnotu v 12. týždni (pacienti)	0,8 (21,39)	0,6250	0,4687
Zmena PedsQL™4.0 viacrozmernej únavy od východiskovej hodnoty po hodnotu v 12. týždni (rodičia)	5,5 (0,71)	0,5000	0,0289

Atypický hemolyticko-uremický syndróm

Celkovo 15 detských pacientov (vo veku 2 mesiace až 12 rokov) dostávalo Soliris v štúdií aHUS C09-001r. Štyridsaťsedem percent pacientov malo identifikovanú mutáciu komplementového regulačného faktora alebo autoprotílátku. Medián času od diagnózy aHUS do prvej dávky Solirisu bol 14 mesiacov (rozmedzie < 1, 110 mesiacov). Medián času do súčasného prejavu trombotickej mikroangiopatie do prvej dávky Solirisu je 1 mesiac (rozmedzie < 1 až 16 mesiacov). Medián trvania liečby Solirisom bol 16 týždňov (rozmedzie 4 až 70 týždňov) pre deti vo veku < 2 roky (n=5) a 31 týždňov (rozmedzie 19 až 63 týždňov) pre deti vo veku 2 až < 12 rokov (n=10).

Celkovo sa zdalo, že výsledky účinnosti pre týchto detských pacientov sa zhodovali s výsledkami pozorovanými u pacientov zaradených do pívotných aHUS štúdií C08-002 a C08-003 (tabuľka 6). Ani jeden pediatrický pacient nepotreboval počas liečby Solirisom novú dialýzu.

Tabuľka 15: Výsledky účinnosti u pediatrických pacientov zaradených do štúdie aHUS C09-001r

Parameter účinnosti	< 2 roky (n=5)	2 až < 12 rokov (n=10)	< 12 rokov (n=15)
Pacienti s normalizáciou počtu krvných doštičiek, n (%)	4 (80)	10 (100)	14 (93)
Úplná odpoveď TMA, n (%)	2 (40)	5 (50)	7 (50)
Denná miera intervencie TMA, medián (rozmedzie)			
Pred ekulizumabom	1 (0, 2)	< 1 (0,07; 1,46)	< 1 (0, 2)
Pri ekulizumabe	<1 (0, < 1)	0 (0, < 1)	0 (0, < 1)
Pacienti so zlepšením eGFR ≥ 15 ml/min/1,73 m ² , n (%)	2 (40)	6 (60)	8 (53)

U detských pacientov s kratším trvaním súčasného prejavu závažnej klinickej trombotickej mikroangiopatie (TMA) pred ekulizumabom sa pri liečbe ekulizumabom zistila kontrola TMA a zlepšenie renálnej funkcie (tabuľka 15).

U detských pacientov s dlhším trvaním súčasného prejavu závažnej klinickej TMA pred ekulizumabom sa zistila kontrola TMA pri liečbe ekulizumabom. Renálna funkcia sa však nezmenila z dôvodu predchádzajúceho ireverzibilného poškodenia obličiek (tabuľka 16).

Tabuľka 16: Výsledky účinnosti u detských pacientov v štúdií C09-001r podľa trvania súčasného prejavu závažnej klinickej trombotickej mikroangiopatie (TMA)

	Trvanie súčasného prejavu závažnej klinickej TMA	
	< 2 mesiace N=10 (%)	> 2 mesiace N=5 (%)
Normalizácia počtu krvných doštičiek	9 (90)	5 (100)
Stav bez udalosti TMA	8 (80)	3 (60)
Úplná odpoveď TMA	7 (70)	0
eGFR zlepšenie ≥ 15 ml/min/1,73 m ²	7 (70)	0*

*Jeden pacient dosiahol zlepšenie eGFR po transplantácii obličiek

Celkom 22 detských a dospievajúcich pacientov (vo veku 5 mesiacov až 17 rokov) dostávalo Soliris v aHUS štúdií C10-003.

V štúdií C10-003 bolo požadované, aby pacienti zaradení do štúdie mali počet trombocytov < dolnú hranicu normálnej hodnoty (LLN), dôkaz hemolýzy ako je zvýšená hodnota LDH v sére nad hornú hranicu normálnej hodnoty a hladinu sérového kreatinínu ≥ 97 percentil podľa veku, a to bez nutnosti dlhodobej dialýzy. Medián veku pacientov bol 6,5 rokov (rozpätie: 5 mesiacov až 17 rokov). Pacienti zaradení v aHUS C10-003 mali hodnotu ADAMTS-13 nad 5 %. U päťdesiatich percent pacientov sa preukázala mutácia regulačného faktora komplementu alebo auto-protilátky. Celkom 10 pacientov dostávalo PE/PI pred ekulizumabom. Tabuľka 17 zahŕňa kľúčové klinické a s chorobou súvisiace charakteristiky pacientov zaradených do aHUS štúdie C10-003.

Tabuľka 17: Východiskové charakteristiky pediatrických a dospievajúcich pacientov zaradených do aHUS štúdie C10-003

Parameter	1 mesiac až < 12 rokov (N=18)	Všetci pacienti (N=22)
Čas od diagnostiky aHUS do prvej dávky v štúdií (mesiace), medián (min., max.).	0,51 (0,03 – 58)	0.56 (0,03; 191)
Čas od súčasného klinického prejavu TMA do prvej dávky v štúdií (mesiace), medián (min., max.).	0,23 (0,03; 4)	0,20 (0,03; 4)
Východiskový počet krvných doštičiek (x 10 ⁹ /l), medián (min., max.).	110 (19; 146)	91 (19; 146)
Východisková hodnota LDH (U/l), medián (min., max.).	1510 (282; 7164)	1244 (282; 7164)
Východisková hodnota eGFR (ml/min/1,73 m ²), medián (min., max.).	22 (10; 105)	22 (10; 105)

Pacienti v štúdií aHUS C10-003 dostávali Soliris po dobu minimálne 26 týždňov. Po ukončení počiatočných 26 týždňov liečby si väčšina pacientov zvolila, že bude pokračovať v dlhodobom podávaní. Zníženie aktivity terminálneho komplexu komplementu bolo pozorované u všetkých pacientov po začatí liečby Solirisom. Soliris znižoval symptómy komplementom sprostredkovanej TMA aktivity, čo sa prejavilo ako zvýšenie priemerného počtu krvných doštičiek po 26 týždňoch liečby oproti východiskovým hodnotám. Priemerný počet trombocytov ($\pm$ SD) sa zvýšil

z východiskovej hodnoty $88 \pm 42 \times 10^9/l$ na hodnotu $281 \pm 123 \times 10^9/l$ za jeden týždeň; tento účinok pretrvával počas 26 týždňov (priemerný počet krvných doštičiek ($\pm$ SD) v 26. týždni: $293 \pm 106 \times 10^9/l$). Renálna funkcia, meraná ako eGFR, sa v priebehu liečby liekom Soliris zlepšila. Deväť z 11 pacientov, ktorí vyžadovali dialýzu na začiatku štúdie, viac nepotrebovali dialýzu po 15. dni liečby ekulizumabom v štúdiu. Odpovede boli rovnaké u všetkých vekových kategórií od 5 mesiacov až po 17 rokov veku. V aHUS štúdiu C10-003, boli odpovede na Soliris podobné u pacientov s identifikovanými mutáciami v génoch kódujúcich regulačný faktor proteínov alebo auto-protilátok k faktoru H, tak ako u pacientov bez týchto mutácií.

Tabuľka 18 zahŕňa výsledky účinnosti pre aHUS C10-003.

Tabuľka 18: Výsledky účinnosti v prospektívnej aHUS štúdiu C10-003

Parameter účinnosti	1 mesiac až < 12 rokov (N=18) Po 26 týždňoch	Všetci pacienti (N=22) Po 26 týždňoch
Úplná hematologická normalizácia, n (%)	14 (78)	18 (82)
Medián trvania úplnej hematologickej normalizácie, týždne (rozpätie) ¹	35 (13, 78)	35 (13, 78)
Úplná TMA odpoveď, n (%)	11 (61)	14 (64)
Medián trvania úplnej TMA odpovede, týždne (rozpätie)	40 (13, 78)	37 (13, 78)
Stav bez udalosti TMA, n (%)	17 (94)	21 (96)
95 % CI	NA	77; 99
Denná miera intervencie TMA, medián (rozmedzie)		0,4 (0; 1,7)
Pred ekulizumabom	NA	0 (0; 1,01)
Pri ekulizumabe	NA	
eGFR zlepšenie $\geq 15 \text{ ml/min/1,73}\cdot\text{m}^2$, n (%)	16 (89)	19 (86)
Zmeny v eGFR ($\geq 15 \text{ ml/min/1,73}\cdot\text{m}^2$) za 26 týždňov, medián (rozmedzie)	64 (0,146)	58 (0, 146)
Zlepšenie CKD ≥ 1 stupeň, n (%)	14/16 (88)	17/20 (85)
Stav bez udalosti PE/PI, n (%)	16 (89)	20 (91)
Stav bez potreby novej dialýzy, n (%)	18 (100)	22 (100)
95 % CI	NA	85; 100

¹V deň ukončenia zberu údajov (12. október 2012), s mediánom trvania liečby Solirisom 44 týždňov (rozsah: 1 dávka až 88 týždňov).

Dlhodobejšia liečba Solirisom (medián 55 týždňov, v rozmedzí od 1 dňa až do 107 týždňov) bola spojená so zvýšenou mierou klinicky významného zlepšenia u pediatrických a dospelých pacientov s aHUS. Ak liečba Solirisom trvala dlhšie ako 26 týždňov, jeden ďalší pacient (68 % pacientov celkovo) dosiahol kompletnú TMA odpoveď, a dvaja ďalší pacienti (91 % pacientov celkovo) dosiahli hematologickú normalizáciu. Na poslednom zhodnotení, 19 z 22 pacientov (86 %) dosiahlo zlepšenie eGFR o $\geq 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ oproti východiskovému stavu. Žiadny pacient si nevyžadoval novú dialýzu pri liečbe Solirisom.

Refraktérna generalizovaná myasténia gravis

V štúdiu ECU-MG-303 sa podával Soliris celkovo 11 pediatrickým pacientom s refraktérnou gMG. Medián (rozmedzie) telesnej hmotnosti liečených pacientov na začiatku liečby bol 59,7 kg (37,2 až 91,2 kg) a medián (rozmedzie) veku pri skríningu bol 15 rokov (12 až 17 rokov). Všetci pacienti

zaradení do štúdie boli pacienti s refraktérnou gMG, ktorí mali jednu alebo viaceré z nasledujúcich charakteristík:

1. Neúspešná liečba ≥ 1 rok s najmenej 1 IST, definovaná ako: (i) pretrvávajúca slabosť sprevádzaná narušením každodenných činností alebo (ii) exacerbácia myasténie gravis a/alebo kríza počas liečby alebo (iii) neznášanlivosť IST z dôvodu vedľajšieho účinku alebo komorbídneho ochorenia (ochorení).
2. Na kontrolu symptómov je potrebná udržiavacia liečba PE alebo IVIg (t. j. pacienti, ktorých zdravotný stav vyžaduje pravidelné podanie PE alebo IVIg na liečbu svalovej slabosti aspoň každé 3 mesiace počas posledných 12 mesiacov pred skríningom).

Východiskové charakteristiky pediatrických pacientov s refraktérnou gMG zaradených do štúdie ECU-MG-303 sú uvedené v tabuľke 19.

Tabuľka 19: Demografia a charakteristiky pacientov v štúdiu ECU-MG-303

	Ekulizumab (n = 11)	
Ženy	n (%)	9 (81,8 %)
Trvanie MG (čas od stanovenia diagnózy MG do prvej dávky skúšaného liečiva [roky])	Priemer (SD) Medián (min, max)	3,99 (2,909) 2,90 (0,1; 8,8)
Východiskové celkové MG-ADL skóre	Priemer (SD) Medián (min, max)	5,0 (5,25) 4,0 (0; 19)
Východiskové celkové QMG skóre	Priemer (SD) Medián (min, max)	16,7 (5,64) 15,0 (10; 28)
Klasifikácia MGFA pri skríningu	n (%)	
IIa		2 (18,2)
IIb		3 (27,3)
IIIa		3 (27,3)
IIIb		0
IVa		3 (27,3)
IVb		0
Počet pacientov s predchádzajúcou exacerbáciou MG vrátane MG krízy od stanovenia diagnózy	n (%)	
Nie		4 (36,4)
Áno		7 (63,6)
Exacerbácia		6 (54,5)
MG kríza		3 (27,3)
Dlhodobá terapia IVIg pri vstupe do štúdie	n (%)	
Áno		6 (54,5)
Nie		5 (45,5)
Počet imunosupresívnych terapií na začiatku štúdie	n (%)	
0		2 (18,2)
1		4 (36,4)
2		5 (45,5)
Pacienti s akoukoľvek imunosupresívnou terapiou ^a na začiatku štúdie n (%)	n (%)	
Kortikosteroidy		8 (72,7)
Azatioprín		1 (9,1)
Mykofenolát mofetil		2 (18,2)
Takrolimus		3 (27,3)

^a Imunosupresívna liečba zahŕňala kortikosteroidy, azatioprín, cyklofosfamid, cyklosporín, metotrexát, mykofenolát mofetil alebo takrolimus. Žiadny pacient nedostával na začiatku liečby cyklosporín, cyklofosfamid alebo metotrexát.

Skratky: IVIg = intravenózne podávaný imunoglobulín; max = maximum; MG = myasténia gravis; MG-ADL = profil denných aktivít pri myasténii gravis (*Myasthenia Gravis Activities of Daily Living profile*); MGFA = americká nadácia pre myasténiu gravis (*Myasthenia Gravis Foundation of America*);

min = minimum; QMG = kvantitatívne skóre závažnosti ochorenia pre myasténiu gravis (*Quantitative Myasthenia Gravis score for disease severity*); SD = smerodajná odchýlka (*standard deviation*)

Primárnym cieľom štúdie ECU-MG-303 bola zmena celkového skóre QMG oproti východiskovej hodnote v priebehu času bez ohľadu na záchrannú liečbu. U pediatrických pacientov liečených Solirisom sa preukázalo štatisticky významné zlepšenie oproti východiskovej hodnote v celkovom QMG skóre počas primárneho hodnotiaceho obdobia liečby trvajúceho 26 týždňov. Výsledky pre primárne a sekundárne ciele v štúdiu ECU-MG-303 sú zahrnuté v tabuľke 20.

Účinnosť liečby Solirisom u pediatrických pacientov s refraktérnou gMG bola konzistentná s účinnosťou pozorovanou u dospelých pacientov s refraktérnou gMG zaradených do pivotnej štúdie ECU-MG-301 (tabuľka 10).

Tabuľka 20: Výsledky účinnosti v štúdiu ECU-MG-303

Ciele účinnosti: Zmena celkového skóre od východiskovej hodnoty v 26. týždni	Priemer stanovený metódou najmenších štvorcov (SEM) 95% CI
QMG	-5,8 (1,2) (-8,40; -3,13) n ^a = 10
Celkové MG-ADL skóre	-2,3 (0,6) (-3,63; -1,03) n ^a = 10
Celkové MGC skóre	-8,8 (1,9) (-12,92; -4,70) n ^a = 10

^an je počet pacientov v 26. týždni

Skratky: CI = interval spoľahlivosti; MG-ADL = profil denných aktivít pri myasténii gravis (*Myasthenia Gravis Activities of Daily Living profile*); MGC = stupnica na meranie myasténie gravis (*Myasthenia Gravis Composite*); QMG = kvantitatívne skóre závažnosti ochorenia pre myasténiu gravis (*Quantitative Myasthenia Gravis score for disease severity*); SEM = štandardná chyba priemeru (*standard error of mean*); VAS = vizuálna analógová stupnica (*visual analog scale*)

V štúdiu ECU-MG-303 bol klinický respondent v celkovom skóre QMG a MG-ADL definovaný ako pacient, ktorý dosiahol zlepšenie aspoň o 5 bodov, resp. 3 body oproti východiskovému stavu. Podiel klinických respondentov v celkovom skóre QMG a MG-ADL v 26. týždni bez ohľadu na záchrannú liečbu bol 70 %, resp. 50 %. Desať pacientov, ktorí dokončili návštevu v 26. týždni, dosiahlo v 26. týždni zlepšenie stavu MGFA po intervencii (MGFA-PIS). Sedem (70 %) pacientov malo v 26. týždni minimálne prejavy refraktérnej gMG.

U 1 pacienta (9,1 %) sa počas obdobia primárneho hodnotenia liečby pozorovala udalosť klinického zhoršenia (MG kríza), ktorá si vyžiadala záchrannú liečbu (PE), ktorá sa podávala medzi 22. a 24. týždňom štúdie. V dôsledku toho a na základe rozhodnutia lekára sa u tohto pacienta po 20. týždni neuskutočnili hodnotenia QMG, MG-ADL ani iné hodnotenia účinnosti a pacient nevstúpil do predĺženého obdobia. Ďalší 2 pacienti počas predĺženého obdobia zaznamenali klinické zhoršenie (MG kríza), ktoré si vyžiadalo záchrannú liečbu (PE a IVIg kvôli klinickému zhoršeniu v jednom prípade a IVIg a 2 doplnkové liečby ekulizumabom v druhom prípade).

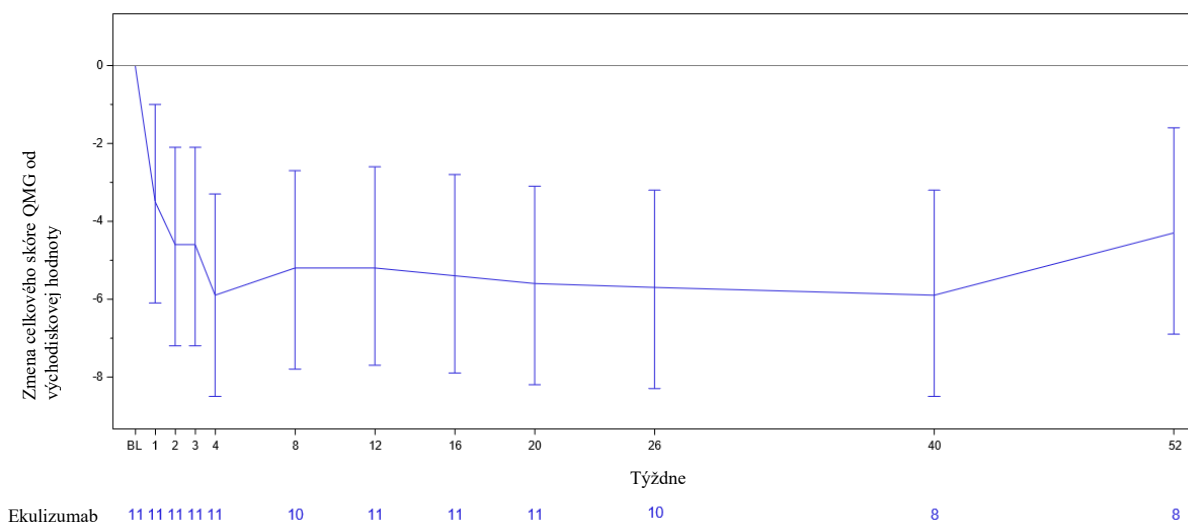
Počas celého obdobia štúdie u pediatrických pacientov s refraktérnou gMG (štúdia ECU-MG-303) sa u 4 z 11 pacientov (36,4 %) znížila ich denná dávka IST alebo anticholínesterázovej liečby v dôsledku zmiernenia príznakov MG. U ďalšieho pacienta (9,1 %) sa počas predĺženého obdobia znížila a následne zvýšila denná dávka v dôsledku zmiernenia a zhoršenia príznakov MG a 1 pacient začal novú liečbu kortikosteroidmi z dôvodu zhoršenia príznakov MG.

Dlhodobá účinnosť

Všetci pacienti, ktorí dokončili primárne obdobie liečby (N = 10), prešli do predĺženého obdobia s trvaním do 208 týždňov liečby. Predĺžené obdobie dokončili iba dvaja pacienti. Osem účastníkov

ukončilo štúdiu počas predĺženého obdobia, vrátane 4 účastníkov, ktorí prešli na komerčne dostupný Soliris alebo Ultomiris, alebo boli prevedení do inej prebiehajúcej pediatrickej štúdie s Ultomirisom.

Počas celej štúdie sa u pacientov konzistentne udržiavala odpoveď, ktorej rozsah bol podobný rozsahu hlásenému počas počiatočného obdobia liečby.



Obrázok 3: Zmena celkového skóre QMG od východiskovej hodnoty (priemer stanovený metódou najmenších štvorcov a 95 % CI) bez ohľadu na záchrannú liečbu počas 1. až 52. týždňa pomocou modelu opakovaných meraní

Skratky. LS = najmenšie štvorce; CI = interval spoľahlivosti.

Poznámka: Východisková hodnota je definovaná ako posledná dostupná hodnota posúdenia pred prvou infúziou skúšaného lieku.

Poznámka: Odhady sú založené na MMRM (zmiešaný model pre opakované merania), ktorý zahŕňal termíny návštevy a východiskovú hodnotu.

Priemer sa rovná 0. Použila sa zložená symetrická kovariačná štruktúra.

Neuromyelitis optica a jej spektrum ochorení

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií so Solirisom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie v liečbe NMOSD (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika a biotransformácia lieku

Biotransformácia

Humánne protilátky podliehajú endocytovej digescii v bunkách retikuloendoteliálneho systému. Ekulizumab obsahuje aminokyseliny vyskytujúce sa iba v prírode a nemá žiadne známe aktívne metabolity. Humánne protilátky sa katabolizujú prevažne lyzozómovými enzýmami na malé peptidy a aminokyseliny.

Eliminácia

Neuskutočnili sa žiadne špecifické štúdie na hodnotenie exkrécie/vylučovania Solirisu cez pečeň, obličky, pľúca alebo tráviaci trakt. V normálnych obličkách sa protilátky nevylučujú a svojou veľkosťou sa vylúčia z filtrácie.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

U 40 pacientov s PNH sa uskutočnila 1-kompartimentová modelová analýza na odhad farmakokinetických parametrov po viacerých dávkach. Priemerný klírens bol $0,31 \pm 0,12$ ml/h/kg,

priemerný distribučný objem bol $110,3 \pm 17,9$ ml/kg a priemerný polčas eliminácie bol $11,3 \pm 3,4$ dňa. Rovnovážny stav sa pri použití dávkovacieho režimu pre dospelých s PNH dosiahne po 4 týždňoch.

U pacientov s PNH farmakodynamická aktivita priamo koreluje s koncentráciami ekulizumabu v sére a s udržiavaním úrovni po celý čas ≥ 35 mikrogramov na 1 ml, čo má za následok v podstate úplné zablokovanie hemolytickej aktivity u väčšiny pacientov s PNH.

Druhá populačná FK analýza so štandardným 1-kompartmentovým modelom sa uskutočnila s viacdávkovými FK údajmi od 37 pacientov s aHUS dostávajúcich odporúčaný režim Solirisu v štúdiách C08-002A/B a C08-003A/B. V tomto modeli bol pre typického pacienta s aHUS s telesnou hmotnosťou 70 kg klírens Solirisu 0,0139 l/h a distribučný objem bol 5,6 l. Eliminačný polčas bol 297 h (približne 12,4 dní).

Druhý populačný FK model bol použitý s viacdávkovými FK údajmi od 22 detských pacientov s aHUS, ktorí boli liečení odporúčaným režimom Solirisu v aHUS C10-003. Klírens a distribučný objem Solirisu sú závislé na hmotnosti, ktorá tvorí základ pre kategorizáciu základných dávkovacích schém u pediatrických pacientov (pozri časť 4.2). Hodnoty klírens lieku Soliris u pediatrických pacientov s aHUS boli 10,4, 5,3 a 2,2 ml/hod s telesnou hmotnosťou v poradí 70, 30, a 10 kg a tomu zodpovedajúce hodnoty distribučného objemu boli 5,23, 2,76 a 1,21 l. Zodpovedajúci polčas eliminácie zostal takmer bez zmeny v rozmedzí od 349 do 378 hodín (približne 14,5 až 15,8 dní).

Klírens a polčas ekulizumabu sa tiež hodnotili v priebehu intervencií výmeny plazmy. Výmena plazmy viedla k približne 50 % poklesu koncentrácií ekulizumabu po 1 hodinovej intervencii a eliminačný polčas ekulizumabu sa znížil na 52,4 hodiny. Doplnkové dávkovanie sa odporúča, ak sa Soliris podáva pacientom s aHUS dostávajúcim infúziu alebo výmenu plazmy (pozri časť 4.2).

U všetkých aHUS pacientov liečených Solirisom pri podávaní podľa odporúčania sa preukázalo rapídne a pretrvávajúce zníženie aktivity terminálneho komplexu komplementu. U pacientov s aHUS farmakodynamická aktivita koreluje priamo so sérovými koncentráciami ekulizumabu a udržiavanie minimálnych hladín približne 50 – 100 mikrogramov/ml vedie k v podstate kompletnému blokovaniu aktivity terminálneho komplexu komplementu u všetkých pacientov s aHUS.

Pozorované FK parametre sú zhodné v populáciách pacientov s PNH, aHUS, refraktérnou gMG a NMOSD.

Farmakokinetická aktivita stanovená pomocou koncentrácie voľného C5 $< 0,5$ mikrogramov/ml koreluje s takmer úplnou blokádou aktivity terminálneho komplexu komplementu u pacientov s PNH, aHUS, refraktérnou gMG a NMOSD.

Osobitné skupiny

Neuskutočnili sa špecifické štúdie na hodnotenie farmakokinetiky Solirisu u osobitných skupín pacientov rozdelených podľa pohlavia, rasy, veku (geriatrických), alebo podľa prítomnosti poruchy funkcie obličiek alebo pečene. Populačné PK (PopPK) analýzy z údajov zozbieraných v štúdiách s pacientmi s PNH, aHUS, gMG a NMOSD ukázali, že pohlavie, rasa, vek (geriatrický) alebo prítomnosť poruchy funkcie obličiek alebo pečene neovplyvňujú FK ekulizumabu.

Pediatrická populácia

Farmakokinetika ekulizumabu sa hodnotila v štúdií M07-005 u pediatrických pacientov s PNH (vo veku 11 až menej ako 18 rokov), v štúdiách C08-002, C08-003, C09-001r a C10-003 u pediatrických pacientov s aHUS (vo veku 2 mesiace až menej ako 18 rokov) a v štúdií ECU-MG-303 u pediatrických pacientov s refraktérnou gMG (vo veku 12 rokov až menej ako 18 rokov). PopPK analýza ukázala, že v prípade PNH, aHUS, refraktérnej gMG a NMOSD bola telesná hmotnosť významným kovariátom, ktorý si u pediatrických pacientov vyžadoval dávkovanie podľa telesnej hmotnosti.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Špecifickosť ekulizumabu pre C5 v ľudskom sére sa hodnotila v dvoch štúdiách *in vitro*.

Krížová reaktivita ekulizumabu s tkanivami sa hodnotila posúdením viazania na súbor 38 humánnych tkanív. Expresia C5 v súbore humánnych tkanív skúmaných v tejto štúdii zodpovedá publikovaným správam o expresii C5, pretože C5 bol hlásený v hladkom svalstve, priečne pruhovanom svalstve a v epiteli obličkového proximálneho tubulu. Nebola pozorovaná žiadna neočakávaná krížová reaktivita s tkanivami.

Reprodukčné štúdie s ekulizumabom na zvieratách sa neuskutočnili kvôli nedostatku farmakologickej aktivity u nehumánnych druhov.

V 26-týždňovej štúdii toxicity uskutočnenej na myšiach s náhradnou protilátkou na myšací C5 liečba nemala vplyv na žiadne skúmané parametre toxicity. Hemolytická aktivita v priebehu štúdie bola účinne blokována u samičiek i samčekov myší.

Neboli pozorované žiadne účinky jednoznačne súvisiace s liečbou v štúdiách reprodukčnej toxikológie na myšiach s náhradnou inhibítorovou protilátkou na terminálny komplement, ktorá sa použila na hodnotenie reprodukčnej bezpečnosti blokády C5. Tieto štúdie zahŕňali hodnotenie fertility a skorého embryonálneho vývoja, vývojovej toxicity, a pre- a post-natálneho vývoja.

Keď boli matky vystavené protilátke počas organogenézy, z 230 potomkov narodených matkám, ktoré boli vystavené vyššej dávke protilátky (približne 4-násobok maximálnej odporúčanej dávky Solirisu pre ľudí, na základe porovnania s telesnou hmotnosťou), sa pozorovali dva prípady retinálnej dysplázie a jeden prípad umbilikálnej hernie; ale táto expozícia nezvýšila stratu plodu ani mieru úmrtnosti novorodencov.

Neuskutočnili sa žiadne štúdie na zvieratách na vyhodnotenie genotoxického a karcinogénneho potenciálu ekulizumabu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Dihydrogenfosforečnan sodný (E 339)
Hydrogenfosforečnan sodný (E 339)
Chlorid sodný
Polysorbát 80 (E 433)
Voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

30 mesiacov.

Po nariadení sa má liek ihneď použiť. Bola však dokázaná chemická a fyzikálna stabilita počas 24 hodín pri teplote 2°C – 8°C.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke (2°C – 8°C).

Neuchovávajte v mrazničke.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Soliris injekčné liekovky v pôvodnom obale môžu byť vybraté z chladničky **len jednorazovo počas maximálne 3 dní**. Na konci tohto obdobia sa môže liek vrátiť späť do chladničky.

Podmienky na uchovávanie po zriedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

30 ml koncentráту v injekčnej liekovke (sklenená, typ I) so zátkou (butyl, silikonizovaný) a s tesnením (hliník) s vyklápacím viečkom (polypropylén).

Veľkosť balenia jednej injekčnej liekovky.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Pred podávaním sa má roztok Solirisu vizuálne skontrolovať na prítomnosť pevných častíc a zmenu sfarbenia. Nepoužívajte, ak sa objavia známky prítomnosti častíc alebo zmeny farby.

Pokyny:

Nariadenie roztoku sa má vykonať v súlade s pravidlami dobrej praxe, zvlášť vzhľadom na asepsu.

Odsajte celé množstvo Solirisu z injekčnej liekovky (liekoviek) použitím sterilnej injekčnej striekačky.

Preneste odporúčanú dávku do infúzneho vaku.

Soliris rozriedte na konečnú koncentráciu 5 mg/ml tak, že do infúzneho vaku pridáte chlorid sodný 9 mg/ml (0,9 %) injekčného roztoku, chlorid sodný 4,5 mg/ml (0,45 %) injekčného roztoku, alebo 5 % dextrózu vo vode, ako rozpúšťadlo.

Konečné množstvo nariadeného roztoku 5 mg/ml je 60 ml pre 300 mg dávku, 120 ml pre 600 mg dávku, 180 ml pre 900 mg dávku a 240 ml pre 1 200 mg dávku. Roztok má byť číry a bezfarebný.

Infúzny vak obsahujúci riedený roztok jemne premiešavajte, aby ste zaručili dôkladné zmiešanie lieku s rozpúšťadlom.

Pred podávaním nechajte nariadený roztok ohriať sa na izbovú teplotu pôsobením okolitého vzduchu.

Zlikvidujte všetok nepoužitý liek, ktorý ostal v injekčnej liekovke.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/07/393/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 20. júna 2007

Dátum posledného predĺženia registrácie: 18. júna 2012

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu/>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA
A VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCOVIA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov biologického liečiva

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
Španielsko

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

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon BT63 5UA
Veľká Británia

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika

Držiteľ rozhodnutia o registrácii (MAH) schváli podrobnosti edukačného materiálu vrátane karty pacienta s každým národným kompetentným úradom a musí implementovať takýto program národne, aby sa zabezpečilo, že:

Všetci zdravotnícki pracovníci, ktorí môžu predpisovať ekulizumab, dostanú primeraný edukačný materiál.

Všetci pacienti liečení ekulizumabom dostanú kartu pacienta.

Pripomienky k vakcinácii sú posielané predpisujúcemu lekárovi alebo lekárnikovi, ktorý bude predpisovať/vydávať Soliris.

Edukačný materiál má byť odsúhlasený národným kompetentným úradom a má obsahovať nasledovné:

- Súhrn charakteristických vlastností lieku
- Písomnú informáciu pre používateľa
- Príručku pre zdravotníckych pracovníkov
- Príručku pre pacienta/rodiča/opatrovateľa
- Kartú pacienta
- Pripomienka očkovania sa posielajú predpisujúcim lekárom alebo lekárnikom, ktorí budú predpisovať/vydávať Soliris.

Edukačné materiály pre zdravotníckych pracovníkov majú zahŕňať:

- Súhrn charakteristických vlastností lieku
- Príručku pre zdravotníckych pracovníkov

Príručka pre zdravotníckych pracovníkov má obsahovať nasledujúce kľúčové informácie:

- Liečba ekulizumabom zvyšuje riziko závažnej infekcie a sepsy, vyvolanej najmä *Neisseria meningitidis* a inými druhmi baktérie *Neisseria*, vrátane diseminovanej gonorey.
- U všetkých pacientov sa musia sledovať prejavy meningokokovej infekcie.
- Nevyhnutnosť pacienta byť zaočkovaný proti *Neisseria meningitidis* dva týždne pred začiatkom podávania ekulizumabu a/alebo podať antibiotickú profylaxiu. Pacienti musia byť očkovaní a preočkovaní podľa aktuálnych národných smerníc pre očkovanie.
- Nutnosť vysvetliť a uistiť sa, že pacient/rodič/opatrovateľ porozumel:
 - rizikám liečby ekulizumabom
 - prejavom a symptómom sepsy/závažnej infekcie a ako postupovať
 - príručke pre pacienta/rodiča/opatrovateľa a jej obsahu
 - potrebe mať pri sebe kartu pacienta a informovať každého zdravotníckeho pracovníka o liečbe ekulizumabom
 - požiadavke vakcinácie a antibiotickej profylaxie a revakcinácie podľa aktuálnych národných smerníc pre očkovanie.

Edukačné materiály pre pacientov/rodičov/opatrovateľov majú obsahovať:

- Písomnú informáciu pre používateľa
- Príručku pre pacienta/rodiča/opatrovateľa
- Kartú pacienta

Príručka pre pacienta/rodiča/opatrovateľa má obsahovať nasledujúce kľúčové informácie:

- Liečba ekulizumabom zvyšuje riziko závažnej infekcie, vyvolanej najmä *Neisseria meningitidis* a inými druhmi baktérie *Neisseria*, vrátane diseminovanej gonorey.
- Prejavy a symptómy závažnej infekcie a nutnosť okamžitej lekárskej starostlivosti.
- Karta pacienta a potreba nosiť ju stále so sebou a povedať každému ošetrojúcemu zdravotníckemu pracovníkovi o liečbe ekulizumabom.
- Dôležitosť meningokokovej vakcinácie pred začiatkom liečby Solirisom a/alebo podaním antibiotickej profylaxie.
- Pacient musí byť očkovaný a preočkovaný podľa aktuálnych národných smerníc pre očkovanie.
- U detí potreba zaočkovania proti pneumokokom a *Haemophilus influenzae* pred začiatkom liečby ekulizumabom.
- Riziko závažných komplikácií trombotickej mikroangiopatie (pri aHUS) po vysadení/odložení podania ekulizumabu, ich prejavy, symptómy a odporúčanie na konzultáciu u predpisujúcej osoby pred ukončením liečby/odložením podania ekulizumabu.

Karta pacienta má obsahovať:

- Znaky a symptómy infekcie a sepsy.
- Varovanie, aby okamžite vyhľadali lekársku pomoc, ak sú prítomné vyššie uvedené skutočnosti.
- Prehlásenie, že pacient dostáva ekulizumab.
- Prehlásenie, že pacient musí byť očkovaný alebo preočkovaný podľa aktuálnych národných smerníc pre očkovanie.
- Na karte pacienta má byť uvedený dátum očkovania a dátum preočkovania.
- Kontaktné informácie, kde môže zdravotnícky pracovník získať ďalšie informácie.

*Držiteľ rozhodnutia o registrácii (MAH) pošle predpisujúcemu lekárovi alebo lekárnikovi, ktorý predpísal/vydal ekulizumab raz ročne pripomienku, aby predpisujúci lekár/lekárnik skontroloval, či je potrebná (re)-vakcinácia svojich pacientov liečených ekulizumabom proti *Neisseria meningitidis*.*

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYT UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Štítok na škatuľke

1. NÁZOV LIEKU

Soliris 300 mg koncentrát na infúzny roztok
ekulizumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna 30 ml injekčná liekovka obsahuje 300 mg ekulizumabu (10 mg/ml)

Ekulizumab je humanizovaná monoklonálna protilátka IgG_{2/4k} vytvorená bunkovou líniou NS0 prostredníctvom technológie rekombinantnej DNA.

Po zriedení je konečná koncentrácia roztoku, ktorý sa má podať vo forme infúzie, 5 mg/ml.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: chlorid sodný, hydrogenfosforečnan sodný, dihydrogenfosforečnan sodný, polysorbát 80 a voda na injekcie. **Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii.**

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Koncentrát na infúzny roztok
1 injekčná liekovka 30 ml (10 mg/ml)

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na intravenózne použitie.
Pred použitím sa musí nariediť.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP
Po zriedení sa má liek použiť do 24 hodín.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke.
Neuchovávať v mrazničke.
Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:
Alexion Europe SAS
103-105 rue Anatole France
92300 Levallois-Perret
Francúzsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/07/393/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE**Sklenená injekčná liekovka, typ I, na jedno použitie****1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Soliris 300 mg koncentrát na infúzny roztok
ekulizumab
Na intravenózne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím nariediť.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

30 ml (10 mg/ml)

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Soliris 300 mg koncentrát na infúzny roztok ekulizumab

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Soliris a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Soliris
3. Ako používať Soliris
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Soliris
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Soliris a na čo sa používa

Čo je Soliris

Soliris obsahuje liečivo ekulizumab a patrí do liekovej triedy nazývanej monoklonálne protilátky. Ekulizumab sa viaže na špecifický proteín v tele, ktorý spôsobuje zápal a inhibuje ho a tak zabraňuje systémom tela atakovať a ničiť zraniteľné krvné bunky, obličky, svaly alebo očné nervy a miechu.

Na čo sa používa Soliris

Paroxysmálna nočná hemoglobinúria

Soliris sa používa na liečbu dospelých a detských pacientov s určitým typom ochorenia, ktoré postihuje krvný systém a ktoré sa nazýva paroxysmálna nočná hemoglobinúria (PNH). Pacienti s PNH môžu mať zničené červené krvinky, čo môže viesť k nízkemu počtu krviniek (anémia), únave, problémom s výkonnosťou, bolesti, tmavému moču, skrátenému dychu a tvorbe krvných zrazenín. Ekulizumab môže blokovat' zápalovú odpoveď tela a jeho schopnosť zaútočiť na vlastné citlivé PNH krvinky a zničiť ich.

Atypický hemolyticko-uremický syndróm

Soliris sa tiež používa na liečbu dospelých a detských pacientov s určitým typom ochorenia postihujúceho krvný systém a obličky, ktoré sa nazýva atypický hemolyticko-uremický syndróm (aHUS). U pacientov s aHUS obličky a krvné bunky, vrátane krvných doštičiek, môžu byť zapálené, čo môže viesť k nízkemu počtu krvných buniek (trombocytopénia a anémia), zníženej alebo chýbajúcej funkcii obličiek, krvným zrazeninám, únave a ťažkostiam vo fungovaní. Ekulizumab môže blokovat' zápalovú odpoveď tela a jeho schopnosť napadnúť a zničiť jeho vlastné citlivé krvné a obličkové bunky.

Refraktérna generalizovaná myasthenia gravis

Soliris sa tiež používa na liečbu dospelých a detských pacientov vo veku 6 rokov alebo starších s určitým typom ochorenia, ktoré postihuje svaly a volá sa generalizovaná *myasthenia gravis* (gMG). U pacientov s gMG sú ich svaly napadnuté a poškodené imunitným systémom, čo môže viesť k ťažkej svalovej slabosti, zhoršenej pohyblivosti, ťažkostiam s dýchaním, extrémnej únave, riziku vdýchnutia tuhého útvaru do pľúc alebo priedušiek (aspirácia) a značne sťaženej schopnosti vykonávať každodenné aktivity. Soliris blokuje zápalovú odpoveď tela a jej schopnosť napádať a poškodzovať

vlastné svaly, čím zlepšuje schopnosť svalov sťahovať sa, a tak znižuje príznaky ochorenia a jeho dopad na každodenné aktivity. Soliris je výhradne určený pre pacientov, u ktorých pretrvávajú príznaky napriek iným dostupným spôsobom liečby MG.

Neuromyelitis optica a jej spektrum ochorení

Soliris sa používa aj na liečbu dospelých pacientov s určitým typom ochorenia nazývaným neuromyelitis optica a jej spektrum ochorení (*neuromyelitis optica spectrum disorder*, NMOSD), ktoré prevažne postihuje očné nervy a miechu. U pacientov s NMOSD sú očné nervy a miecha napádané a poškodzované imunitným systémom, čo môže viesť k slepote jedného alebo oboch očí, slabosti alebo ochrnutiu nôh alebo rúk, bolestivým kŕčom, strate citlivosti a výrazným zhoršením aktivít denného života. Soliris môže blokovat' zápalovú odpoveď tela, ktorá napáda a poškodzuje vlastné očné nervy a miechu, čím znižuje príznaky ochorenia a vplyv ochorenia na denné aktivity.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Soliris

Nepoužívajte Soliris

- ak ste alergický na ekulizumab, na proteíny odvodené z myších produktov, na iné monoklonálne protilátky alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak ste neboli zaočkovaný proti meningokokovej infekcii, pokiaľ neužívate antibiotiká na zníženie rizika infekcie po dobu 2 týždňov po očkovaní.
- ak máte meningokokovú infekciu.

Upozornenia a opatrenia

Upozornenie na meningokokové a iné infekcie spôsobené baktériami rodu *Neisseria*

Liečba Solirisom môže znižovať vašu prirodzenú odolnosť proti infekciám, predovšetkým proti určitým organizmom spôsobujúcim meningokokovú infekciu (závažnú infekciu mozgových blán a sepsu) a iné infekcie spôsobené baktériami rodu *Neisseria*, vrátane diseminovanej gonorey (kvapavky).

Pred použitím Solirisu sa poraďte s lekárom a presvedčte sa, že najmenej 2 týždne pred začiatkom liečby ste boli zaočkovaný proti *Neisseria meningitidis*, organizmu, ktorý zapríčiňuje meningokokovú infekciu, alebo že užívate antibiotiká na zníženie rizika infekcie po dobu 2 týždňov po očkovaní. Uistite sa, že vaše súčasné očkovanie proti meningokokom je ešte účinné. Takisto je treba vedieť, že očkovanie nemusí zabrániť tomuto typu infekcie. Váš lekár v súlade s národnými odporúčaniami môže dospieť k záveru, že potrebujete ďalšie opatrenia na prevenciu infekcie.

Ak u vás existuje riziko gonorey (kvapavky), pred použitím tohto lieku sa poraďte s lekárom alebo lekárnikom.

Príznaky meningokokovej infekcie

S ohľadom na dôležitosť rýchleho zistenia a liečby určitých druhov infekcií u pacientov, ktorí dostávajú Soliris, dostanete kartu, ktorú budete nosiť so sebou, s prehľadom špecifických spúšťacích príznakov. Táto karta sa nazýva: „Karta pacienta“.

Ak budete pociťovať niektorý z nasledovných príznakov, okamžite informujte svojho lekára:

- bolesti hlavy s nevoľnosťou alebo vracaním;
- bolesti hlavy so stuhnutým krkom alebo stuhnutým chrbtom;
- horúčka,
- vyrážka,
- zmätenosť,
- silné bolesti svalov v kombinácii s chrípkovými príznakmi,
- citlivosť na svetlo.

Liečba meningokokovej infekcie počas cestovania

Ak cestujete do vzdialeného regiónu, kde sa nemôžete spojiť so svojím lekárom alebo kde dočasne nemôžete získať lekársku terapiu, váš lekár vám preventívne môže vydať predpis na antibiotikum proti *Neisseria meningitidis*, ktoré si zoberiete so sebou. Ak pocítite niektorý spomedzi uvedených príznakov, máte užiť antibiotiká tak, ako vám predpísal lekár. Pripomíname, že čo najskôr máte vyhľadať lekára, aj keď sa po užití antibiotík cítite lepšie.

Infekcie

Ak máte nejaké infekcie, informujte o tom svojho lekára skôr ako začnete liečbu Solirisom.

Alergické reakcie

Soliris obsahuje proteín a proteíny môžu u niektorých ľudí spôsobovať alergické reakcie.

Deti a dospievajúci

Pacienti vo veku menej ako 18 rokov musia byť zaočkovaní proti *Haemophilus influenzae* a pneumokokovým infekciám.

Ľudia vo vyššom veku

Neexistujú žiadne osobitné opatrenia potrebné pri liečbe osôb vo veku 65 rokov a starších.

Iné lieky a Soliris

Ak teraz používate alebo ste v poslednom čase používali, či práve budete používať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Ženy v plodnom veku

U žien, ktoré môžu otehotnieť, je potrebné zvážiť použitie účinnej antikoncepcie počas liečby a 5 mesiacov po liečbe.

Tehotenstvo/dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Soliris nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Soliris obsahuje sodík

Po zriedení 0,9 % (9 mg/ml) injekčným roztokom chloridu sodného tento liek obsahuje 0,88 g sodíka (hlavnej zložky kuchynskej soli) v 240 ml pri maximálnej dávke. To sa rovná 44 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých. Máte to vziať do úvahy, ak máte diétu s kontrolovaným príjmom sodíka.

Po zriedení 0,45 % (4,5 mg/ml) injekčným roztokom chloridu sodného tento liek obsahuje 0,67 g sodíka (hlavnej zložky kuchynskej soli) v 240 ml pri maximálnej dávke. To sa rovná 33,5 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých. Máte to vziať do úvahy, ak máte diétu s kontrolovaným príjmom sodíka.

Soliris obsahuje polysorbát 80

Tento liek obsahuje 6,6 mg polysorbátu 80 v každej injekčnej liekovke (30 ml injekčná liekovka), čo zodpovedá 0,66 mg/kg alebo menej pri maximálnej dávke pre dospelých pacientov a pediatrických pacientov s telesnou hmotnosťou viac ako 10 kg a čo zodpovedá 1,32 mg/kg alebo menej pri maximálnej dávke pre pediatrických pacientov s telesnou hmotnosťou 5 až < 10 kg. Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie. Povedzte vášmu lekárovi, ak vy/vaše dieťa máte/má nejaké známe alergie.

3. Ako používať Soliris

Najmenej 2 týždne pred začiatkom vašej liečby Solirisom vám váš lekár podá vakcínu proti meningokokovej infekcii, ak vám v minulosti ešte nebola podaná, alebo ak je zaočkovanie už neúčinné. Ak je vaše dieťa v nižšom veku ako je vek pre očkovanie alebo ak nie ste očkovaný aspoň 2 týždne pred začiatkom liečby Solirisom, predpíše vám váš lekár antibiotiká na zníženie rizika infekcie po dobu 2 týždňov po očkovaní.

Váš lekár podá vášmu dieťaťu vo veku menej ako 18 rokov vakcínu proti *Haemophilus influenzae* a pneumokokovým infekciám podľa národných odporúčaní pre očkovanie pre každú vekovú skupinu.

Pokyny na správne použitie

Liečbu vám bude podávať váš lekár alebo iný poskytovateľ zdravotnej starostlivosti infúziou zriedeného roztoku Solirisu z injekčnej liekovky pomocou infúzneho vaku cez hadičku priamo do žily. Odporúča sa, aby začiatok vašej liečby, nazývaný úvodná fáza, trval 4 týždne a aby po ňom nasledovala udržiavacia fáza.

Ak používate tento liek na liečbu PNH

Pre dospelých:

- Úvodná fáza:
V prvých štyroch týždňoch vám lekár každý týždeň podá intravenóznou infúziou zriedeného Solirisu. Každá infúzia bude pozostávať z dávky 600 mg (2 injekčné liekovky po 30 ml) a bude trvať 25 – 45 minút (35 minút ± 10 minút).
- Udržiavacia fáza:
 - V piatom týždni vám lekár podá intravenóznou infúziou zriedeného Solirisu v dávke 900 mg (3 injekčné liekovky po 30 ml) a s dĺžkou trvania 25 - 45 minút (35 minút ± 10 minút).
 - Po piatom týždni vám lekár bude podávať 900 mg zriedeného Solirisu každé dva týždne ako dlhodobú liečbu.

Ak používate tento liek na liečbu aHUS, refraktérnej gMG alebo NMOSD

Pre dospelých:

- Úvodná fáza:
Každý týždeň počas prvých štyroch týždňov vám váš lekár podá intravenóznou infúziou zriedeného Solirisu. Každá infúzia bude pozostávať z dávky 900 mg (3 injekčné liekovky s objemom 30 ml) a bude trvať 25 – 45 minút (35 minút ± 10 minút).
- Udržiavacia fáza:
 - V piaty týždeň vám váš lekár podá intravenóznou infúziou zriedeného Solirisu v dávke 1 200 mg (4 injekčné liekovky s objemom 30 ml) trvajúcej 25 – 45 minút (35 minút ± 10 minút).
 - Po piatom týždni vám váš lekár podá 1 200 mg zriedeného Solirisu každé dva týždne ako dlhodobú liečbu.

Deti a dospievajúci s PNH, aHUS alebo s refraktérnou gMG a s telesnou hmotnosťou 40 kg a vyššou sa liečia podľa dávkovania pre dospelých.

Deti a dospievajúci s PNH, aHUS alebo s refraktérnou gMG a s telesnou hmotnosťou menej ako 40 kg si vyžadujú menšiu dávku na základe ich telesnej hmotnosti. Váš lekár ju vypočíta.

Pre deti a dospievajúcich s PNH a aHUS vo veku menej ako 18 rokov:

Telesná hmotnosť	Úvodná fáza	Udržiavacia fáza
30 - < 40 kg	600 mg týždenne počas prvých 2 týždňov	900 mg v 3. týždni; potom 900 mg každé 2 týždne
20 - < 30 kg	600 mg týždenne počas prvých 2 týždňov	600 mg v 3. týždni; potom 600 mg každé 2 týždne
10 - < 20 kg	Jednorazová dávka 600 mg v 1. týždni	300 mg v 2. týždni; potom 300 mg každé 2 týždne
5 - < 10 kg	Jednorazová dávka 300 mg v 1. týždni	300 mg v 2. týždni; potom 300 mg každé 3 týždne

Osoby, ktoré podstupujú výmenu plazmy, môžu dostávať dodatočné dávky Solirisu.

Po každej infúzii budete približne jednu hodinu pozorovaný. Pokyny lekára máte starostlivo dodržiavať.

Ak použijete viac Solirisu, ako máte

Ak máte podozrenie, že vám náhodne podali vyššiu ako predpísanú dávku Solirisu, poraďte sa s lekárom.

Ak zabudnete prísť na návštevu súvisiacu s podaním Solirisu

Ak zabudnete prísť, okamžite požiadajte o radu svojho lekára a pozrite si nasledujúcu časť „Ak prestanete používať Soliris“.

Ak prestanete používať Soliris na PNH

Prerušenie alebo ukončenie liečby Solirisom môže spôsobiť, že príznaky PNH sa vám vrátia a budú závažnejšie. Váš lekár s vami prediskutuje možné vedľajšie účinky a vysvetlí vám riziká. Váš lekár vás bude chcieť podrobne sledovať počas najmenej 8 týždňov.

Medzi riziká ukončenia liečby Solirisom patrí zvýšený rozklad vašich červených krviniek, ktorý u vás môže spôsobiť:

- významný pokles počtu vašich červených krviniek (anémia),
- zmätenosť alebo zmenu vašej pozornosti,
- bolesti na prsiach alebo angínu,
- zvýšenie hladiny kreatinínu v sére (problémy s obličkami), alebo
- trombózu (zrážanie krvi).

Ak máte ktorýkoľvek z týchto príznakov, obráťte sa na svojho lekára.

Ak prestanete používať Soliris na aHUS

Prerušenie alebo ukončenie liečby Solirisom môže spôsobiť, že sa vaše aHUS príznaky vrátia. Váš lekár s vami prediskutuje možné vedľajšie účinky a vysvetlí vám riziká. Váš lekár vás bude chcieť podrobne sledovať.

Riziká ukončenia liečby Solirisom zahŕňajú zvýšenie zápalu vašich krvných doštičiek, čo môže spôsobiť:

- významný pokles vašich krvných doštičiek (trombocytopenia),
- významné zvýšenie odumierania červených krviniek,
- znížené močenie (problémy s vašimi obličkami),
- zvýšenie vašej hladiny sérového kreatinínu (problémy s obličkami),
- zmätenosť alebo zmenu vašej pozornosti,
- bolesť na hrudi alebo angínu,
- dýchavičnosť alebo
- trombózu (zrážanie krvi).

Ak máte ktorýkoľvek z týchto príznakov, obráťte sa na svojho lekára.

Ak prestanete používať Soliris na refraktérnu gMG

Prerušenie alebo ukončenie liečby Solirisom môže spôsobiť, že príznaky gMG sa vám vrátia. Pred ukončením liečby Solirisom sa obráťte na svojho lekára. Váš lekár s vami prediskutuje možné vedľajšie účinky a vysvetlí vám riziká. Váš lekár vás bude tiež chcieť podrobne sledovať.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika alebo zdravotnej sestry.

Ak prestanete používať Soliris na NMOSD

Prerušenie alebo ukončenie liečby Solirisom môže spôsobiť, že NMOSD sa zhorší alebo vráti. Pred ukončením liečby Solirisom sa porozprávajte so svojim lekárom. Váš lekár s vami prediskutuje možné vedľajšie účinky a riziká. Váš lekár vás bude tiež chcieť podrobne sledovať.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého. Váš lekár s vami pred liečbou prediskutuje možné vedľajšie účinky a vysvetlí vám riziká a výhody Solirisu.

Najzávažnejším vedľajším účinkom bola meningokoková sepsa.

Ak sa u vás objaví niektorý z príznakov meningokokovej infekcie (pozri časť 2 Upozornenie na meningokokové a iné infekcie spôsobené baktériami rodu *Neisseria*), musíte okamžite informovať svojho lekára.

Ak s istotou neviete, ako sa prejavujú ďalej uvedené vedľajšie účinky, požiadajte svojho lekára o vysvetlenie.

Veľmi časté: môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb:

- bolesť hlavy.

Časté: môžu postihovať až 1 z 10 osôb:

- infekcia pľúc (pneumónia), bežné prechladnutie (zápal sliznice nosohltanu), infekcia močového systému (infekcia močových ciest)
- nízky počet bielych krviniek (leukopénia), zníženie počtu červených krviniek, čo môže spôsobiť bledosť kože a slabosť alebo dýchavičnosť
- nespavosť
- závrat, vysoký krvný tlak
- infekcia horných dýchacích ciest, kašeľ, bolesť hrdla (orofaryngeálna bolesť), bronchitída, opar (herpes simplex)
- hnačka, vracanie, nevoľnosť, bolesť brucha, vyrážka, vypadávanie vlasov (alopécia), svrbenie kože (pruritus)
- bolesť v kĺboch (rúk a nôh), bolesť v končatinách (rukách a nohách)
- horúčka (pyrexia), pocit únavy (únava), ochorenie podobné chrípke
- reakcia súvisiaca s podaním infúzie

Menej časté: môžu postihovať až 1 zo 100 osôb:

- závažná infekcia (meningokoková infekcia), sepsa, septický šok, vírusová infekcia, infekcia dolných dýchacích ciest, žalúdočná chrípka (gastrointestinálna infekcia), zápal močového mechúra
- infekcia, plesňová infekcia, nahromadenie hnisu (absces), typ infekcie kože (celulitída), chrípka, zápal prínosových dutín, zubná infekcia (absces), infekcia ďasien

- relatívne málo krvných doštičiek v krvi (trombocytopenia), nízka hladina lymfocytov – špecifického typu bielych krviniek (lymfopenia), pocit tlkotu vlastného srdca
- závažná alergická reakcia spôsobujúca ťažkosti pri dýchaní alebo závraty (anafylaktická reakcia), precitlivosť
- strata chuti do jedla
- depresia, úzkosť, kolísanie nálady, poruchy spánku
- brnenie v časti tela (parestézia), tras, poruchy chuti (dysgeúzia), mdloby
- rozmazané videnie
- zvonenie v ušiach, závrat
- náhly a rýchly rozvoj veľmi vysokého krvného tlaku, nízky krvný tlak, návaly horúčavy, ochorenie žíl
- dýchavičnosť (ťažkosti s dýchaním), krvácanie z nosa, upchatý nos (kongescia nosa), podráždenie hrdla, nádcha (vodnatý výtok z nosa),
- zápal peritonea (tkaniva, ktoré pokrýva väčšinu orgánov v bruchu), zápcha, nepríjemný pocit v žalúdku po jedle (dyspepsia), nafúknutie brucha
- zvýšenie pečenečných enzýmov
- žihľavka, sčervenenie kože, suchá koža, červené alebo fialové škvrny pod kožou, zvýšené potenie, zápal kože
- svalový kŕč, bolesti svalov, bolesť chrbta a krku, bolesť kostí
- poruchy obličiek, ťažkosti alebo bolesť pri močení (dyzúria), krv v moči
- spontánna erekcia penisu
- opuch (edém), mierna bolesť na hrudi, pocit slabosti (asténia), bolesť na hrudníku, bolesť v mieste infúzie, zimnica
- zníženie podielu objemu krvi, ktorý tvoria červené krvinky, zníženie bielkovín v červených krvinkách, ktoré prenášajú kyslík

Zriedkavé: môžu postihovať až 1 z 1 000 osôb

- plesňová infekcia (aspergilová infekcia), infekcia kĺbov (bakteriálna artritída), infekcia spôsobená baktériami rodu *Haemophilus*, impetigo, bakteriálna sexuálne prenosná choroba (gonorea-kvapavka)
- kožný nádor (melanóm), poruchy kostnej drene
- odumieranie červených krviniek (hemolýza), zhlukovanie buniek, abnormálny faktor zrážania, abnormálne zrážanie krvi
- ochorenie s hyperaktivitou štítnej žľazy (Gravesova choroba)
- abnormálne sny
- podráždenie očí
- modriny
- nezvyčajný spätný tok potravy zo žalúdka, bolesť d'asien
- zožltnutie kože a/alebo očí (žltacka)
- porucha zafarbenia kože
- kŕče svalov v ústach, opuch kĺbov
- menštruačná porucha
- nezvyčajné vytekanie podaného (infundovaného) lieku zo žily, nezvyčajné pocity v mieste podania infúzie, pocit horúčavy.

Neznáme (z dostupných údajov)

- poškodenie pečene

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Soliris

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatulke a štítku injekčnej liekovky po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávať v chladničke (2°C – 8°C).

Neuchovávať v mrazničke.

Soliris injekčné liekovky v pôvodnom obale môžu byť vybraté z chladničky **len jednorazovo počas maximálne 3 dní**. Na konci tohto obdobia sa môže liek vrátiť späť do chladničky.

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Po nariadení sa má liek použiť do 24 hodín.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Soliris obsahuje

- Liečivo je ekulizumab (300 mg/30 ml v jednej injekčnej liekovke, čo zodpovedá 10 mg/ml).
- Ďalšie zložky sú:
 - dihydrogenfosforečnan sodný (E 339)
 - hydrogenfosforečnan sodný (E 339)
 - chlorid sodný
 - polysorbát 80 (E 433) (rastlinného pôvodu)Rozpúšťadlo: voda na injekcie
- Soliris obsahuje sodík a polysorbát 80. Pozri časť 2.

Ako vyzerá Soliris a obsah balenia

Soliris je koncentrát na infúzny roztok (30 ml v jednej injekčnej liekovke – veľkosť 1 balenia).

Soliris je číry a bezfarebný roztok.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon BT63 5UA
Veľká Británia

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

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.U.
Tel: +34 93 272 30 05

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Alexion Europe SAS
Tel: +353 1 800 882 840

Ísland

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

Italia

Alexion Pharma Italy srl
Tel: +39 02 7767 9211

Κύπρος

Alexion Europe SAS
Τηλ: +357 22490305

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.
Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija

Tel: +371 67377100

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu/>. Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.

Pokyny na používanie pre zdravotníckych pracovníkov, ktorí zaobchádzajú so Solirisom

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov.

1 Ako sa Soliris dodáva?

Každá injekčná liekovka Solirisu obsahuje 300 mg liečiva v 30 ml roztoku.

2 Pred podaním

Zriedenie sa má vykonávať v súlade s pravidlami správnej praxe, zvlášť vzhľadom na asepsu.

Soliris má na podávanie pripravovať kvalifikovaný zdravotnícky pracovník dodržiavajúci aseptický postup.

- Roztok Solirisu vizuálne skontrolujte na prítomnosť pevných častíc a zmenu sfarbenia.
- Odsajte požadované množstvo Solirisu z injekčnej liekovky (liekoviek) použitím sterilnej injekčnej striekačky.
- Preneste odporúčanú dávku do infúzneho vaku.
- Zriedte Soliris na konečnú koncentráciu 5 mg/ml (pôvodná koncentrácia vydelená dvomi) pridaním príslušného množstva riediaceho roztoku do infúzneho vaku. Pre dávky 300 mg použite 30 ml Solirisu (10 mg/ml) a pridajte 30 ml riediaceho roztoku. Na dávky 600 mg použite 60 ml Solirisu a pridajte 60 ml riediaceho roztoku. Na dávky 900 mg použite 90 ml Solirisu a pridajte 90 ml riediaceho roztoku. Na dávky 1 200 mg použite 120 ml Solirisu a pridajte 120 ml riediaceho roztoku. Konečné množstvo zriedeného roztoku Solirisu 5 mg/ml je 60 ml pre 300 mg dávky, 120 ml na 600 mg dávky, 180 ml na 900 mg dávky alebo 240 ml pre 1 200 mg dávky.
- Riediace roztoky sú injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), injekčný roztok chloridu sodného 4,5 mg/ml (0,45 %) alebo 5 % dextrózy vo vode.
- Infúzny vak obsahujúci zriedený roztok Solirisu jemne premiešavajte, aby ste zaručili dôkladné zmiešanie lieku a riediaceho roztoku.
- Zriedený roztok sa pred podaním môže ohriať na izbovú teplotu (18°C – 25°C) pôsobením okolitého vzduchu.
- Zriedený roztok sa nesmie zahrievať v mikrovlnnej rúre ani iným zdrojom tepla ako pôsobením izbovej teploty.
- Zlikvidujte všetok nepoužitý liek, ktorý zostal v injekčnej liekovke.
- Zriedené roztoky Solirisu možno uchovávať pri teplote 2°C – 8°C najdlhšie 24 hodín pred podávaním.

3 Podávanie

- Soliris nepodávajte vo forme intravenózneho injekcie *push* alebo *bolus*.
- Soliris sa má podávať iba vo forme intravenózneho infúzie.
- Zriedený roztok Solirisu sa má podávať vo forme intravenózneho infúzie v priebehu 25 – 45 minút (35 minút ± 10 minút) u dospelých a 1 – 4 hodín u pediatrických pacientov vo veku do 18 rokov gravitačným injekčným čerpadlom alebo infúznym čerpadlom. Počas podávania pacientovi nie je potrebné chrániť zriedený roztok Solirisu pred svetlom.

Pacient sa má pozorovať hodinu po infúzii. Pri výskyte nežiaducej udalosti počas podávania Solirisu možno podľa uváženia lekára infúziu spomaliť alebo zastaviť. Ak sa infúzia spomalí, celková dĺžka infúzie nemá prekročiť dve hodiny u dospelých a štyri hodiny u pediatrických pacientov vo veku do 18 rokov.

4 Zvláštne zaobchádzanie a uchovávanie

Uchovávajte v chladničke (2°C – 8°C). Neuchovávajte v mrazničke. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom. Soliris injekčné liekovky v pôvodnom obale môžu byť vybraté z chladničky **len jednorazovo počas maximálne 3 dní**. Na konci tohto obdobia sa môže liek vrátiť späť do chladničky.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a štítku injekčnej liekovky po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.