

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Soliris 300 mg koncentrat za raztopino za infundiranje

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ekulizumab je humanizirano monoklonsko protitelo IgG<sub>2/4κ</sub>, pridobljeno s tehnologijo rekombinantne DNA iz celične linije NS0.

Ena 30 ml viala vsebuje 300 mg ekulizumaba (10 mg/ml).

Po redčenju je končna koncentracija raztopine, pripravljene za infundiranje, 5 mg/ml.

Pomožne snovi z znanim učinkom: natrij (5 mmolov na vialo), polisorbat 80 (6,6 mg na vialo).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje

Bistra, brezbarvna raztopina s pH 7,0 in osmolalnostjo približno 290-310 mOsm/kg.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Soliris je indicirano pri odraslih in otrocih za zdravljenje:

- paroksizmalne nočne hemoglobinurije (PNH – paroxysmal nocturnal haemoglobinuria). Klinična korist je bila dokazana pri bolnikih s hemolizo s kliničnim(i) simptomom(i), ki nakazuje(jo) veliko aktivnost bolezni, ne glede na transfuzijsko anamnezo (glejte poglavje 5.1);
- atipičnega hemolitično-uremičnega sindroma (aHUS – atypical haemolytic uremic syndrome) (glejte poglavje 5.1);
- refraktarne generalizirane miastenije gravis (gMG – generalized myasthenia gravis) pri bolnikih, starih 6 let in več, ki so pozitivni za protitelesa proti acetilholinskemu receptorju (AChR – anti-acetylcholine receptor) (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo Soliris je indicirano pri odraslih za zdravljenje:

- specifične oblike nevromielitisa vidnega živca (NMOSD – neuromyelitis optica spectrum disorder) pri bolnikih, ki so pozitivni za protitelesa proti akvaporinu-4 (AQP4 – anti-aquaporin-4), z recidivnim potekom bolezni (glejte poglavje 5.1).

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Soliris mora dajati zdravstveni delavec pod nadzorom zdravnika z izkušnjami z zdravljenjem bolnikov s hematološkimi, ledvičnimi, živčno-mišičnimi ali nevro-inflamatornimi motnjami.

Infuzija na domu lahko pride v poštev za bolnike, ki so dobro prenašali infuzije na kliniki. Bolnik naj sprejme odločitev, da bo prejemal infuzije na domu, po oceni in priporočilu lečečega zdravnika. Infuzije na domu naj izvede usposobljen zdravstveni delavec.

## Odmerjanje

### *Paroksizmalna nočna hemoglobinurija (PNH) pri odraslih bolnikih*

Shema odmerjanja za PNH pri odraslih bolnikih (starih  $\geq 18$  let) je sestavljena iz 4-tedenske začetne faze, ki ji sledi faza vzdrževanja:

- začetna faza: 600 mg zdravila Soliris se daje v obliki 25–45-minutne (35 minut  $\pm$  10 minut) intravenske infuzije enkrat na teden prve 4 tedne,
- faza vzdrževanja: 900 mg zdravila Soliris se daje v obliki 25–45-minutne (35 minut  $\pm$  10 minut) intravenske infuzije v petem tednu, čemur sledi 900 mg zdravila Soliris v obliki 25–45-minutne (35 minut  $\pm$  10 minut) intravenske infuzije vsakih  $14 \pm 2$  dni (glejte poglavje 5.1).

### *Atipični hemolitični uremični sindrom (aHUS), refraktarna generalizirana miastenija gravis (gMG) in specifična oblika nevromielitisa vidnega živca (NMOSD) pri odraslih bolnikih*

Shema odmerjanja za aHUS, refraktarno gMG in NMOSD pri odraslih bolnikih ( $\geq 18$  let starosti) je sestavljena iz 4-tedenske začetne faze, ki ji sledi faza vzdrževanja:

- začetna faza: 900 mg zdravila Soliris se daje v obliki 25–45-minutne (35 minut  $\pm$  10 minut) intravenske infuzije enkrat na teden prve 4 tedne,
- faza vzdrževanja: 1200 mg zdravila Soliris se daje v obliki 25–45-minutne (35 minut  $\pm$  10 minut) intravenske infuzije v petem tednu, čemur sledi 1200 mg zdravila Soliris v obliki 25–45-minutne (35 minut  $\pm$  10 minut) intravenske infuzije vsakih  $14 \pm 2$  dni (glejte poglavje 5.1).

### *Refraktarna gMG*

Podatki, ki so na voljo, kažejo, da se klinični odziv navadno doseže v 12 tednih zdravljenja z zdravilom Soliris. Če bolnik po 12 tednih ne kaže nobenih znakov koristi zdravljenja, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja.

### *PNH, aHUS in refraktarna gMG pri pediatričnih bolnikih*

Pediatrične bolnike s PNH, aHUS ali refraktarno gMG s telesno maso  $\geq 40$  kg zdravimo po priporočilih za odmerjanje za zdravljenje odraslih.

Pri pediatričnih bolnikih s PNH, aHUS ali refraktarno gMG s telesno maso manj kot 40 kg je shema odmerjanja zdravila Soliris sestavljena iz:

| <b>Bolnikova telesna masa</b> | <b>Začetna faza</b>                | <b>Faza vzdrževanja</b>                    |
|-------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------------|
| 30 do < 40 kg                 | 600 mg tedensko prva 2 tedna       | 900 mg 3. teden; nato 900 mg vsake 2 tedna |
| 20 do < 30 kg                 | 600 mg tedensko prva 2 tedna       | 600 mg 3. teden; nato 600 mg vsake 2 tedna |
| 10 do < 20 kg                 | 600 mg enkratni odmerek v 1. tednu | 300 mg 2. teden; nato 300 mg vsake 2 tedna |
| 5 do < 10 kg                  | 300 mg enkratni odmerek v 1. tednu | 300 mg 2. teden; nato 300 mg vsake 3 tedne |

Zdravila Soliris niso preučevali pri bolnikih s PNH ali refraktarno gMG, ki tehtajo manj kot 40 kg. Odmerjanje zdravila Soliris pri pediatričnih bolnikih s PNH ali refraktarno gMG, ki tehtajo manj kot 40 kg, je enako priporočilo za odmerjanje glede na telesno maso, ki je navedeno za pediatrične bolnike z aHUS. Na podlagi razpoložljivih farmakokinetičnih (FK)/farmakodinamičnih (FD) podatkov o bolnikih z aHUS in PNH, zdravljenih z zdravilom Soliris, je pričakovati, da bo ta režim odmerjanja za pediatrične bolnike, ki temelji na telesni masi, prinesel podoben profil učinkovitosti in varnosti kot pri odraslih. Za bolnike z refraktarno gMG, ki tehtajo manj kot 40 kg, se tudi pričakuje, da bo ta režim odmerjanja, ki temelji na telesni masi, prinesel podoben profil učinkovitosti in varnosti kot pri odraslih.

Dodatno odmerjanje zdravila Soliris je potrebno v primeru sočasne plazmafereze (PP), izmenjalne transfuzije s plazmo (PE) ali infuzije sveže zmrznjene plazme (PI), kot je opisano spodaj:

| <b>Vrsta intervencije s plazmo</b>               | <b>Zadnji odmerek zdravila Soliris</b> | <b>Dodaten odmerek zdravila Soliris ob vsaki intervenciji s PP/PE/PI</b> | <b>Časovno usklajevanje dodatnega odmerka zdravila Soliris</b> |
|--------------------------------------------------|----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| Plazmafereza ali izmenjalna transfuzija s plazmo | 300 mg                                 | 300 mg na vsako plazmaferezo ali izmenjavo plazme                        | Znotraj 60 minut po vsaki plazmaferezi ali izmenjavi plazme    |
|                                                  | ≥ 600 mg                               | 600 mg na vsako plazmaferezo ali izmenjavo plazme                        |                                                                |
| Infuzija sveže zmrznjene plazme                  | ≥ 300 mg                               | 300 mg na infuzijo sveže zmrznjene plazme                                | 60 minut pred vsako infuzijo sveže zmrznjene plazme            |

Kratice: PP/PE/PI = plazmafereza/izmenjalna transfuzija s plazmo/infuzija plazme

Dodatni odmerek zdravila Soliris je potreben ob sočasnem zdravljenju z intravenskim imunoglobulinom (i.v. Ig), kot je opisano spodaj (glejte poglavje 4.5):

| <b>Zadnji odmerek zdravila Soliris</b> | <b>Dodatni odmerek zdravila Soliris</b> | <b>Čas dodatnega odmerka zdravila Soliris</b> |
|----------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------------|
| ≥ 900 mg                               | 600 mg na cikel i.v. Ig                 | Tako ko je mogoče po ciklu i.v. Ig            |
| ≤ 600 mg                               | 300 mg na cikel i.v. Ig                 |                                               |

Kratice: i.v. Ig = intravenski imunoglobulin

#### *Spremljanje zdravljenja*

Pri bolnikih z aHUS je treba spremljati znake in simptome trombotične mikroangiopatije (TMA) (glejte poglavje 4.4 Laboratorijsko spremljanje bolnikov z aHUS).

Priporočeno je, da se bolnik z zdravilom Soliris zdravi celo življenje, razen če je prekinitev zdravljenja z zdravilom Soliris klinično indicirana (glejte poglavje 4.4).

#### *Starejši bolniki*

Zdravilo Soliris se lahko daje bolnikom, ki so stari 65 let ali več. Ni dokazov, da bi bili pri zdravljenju starejših ljudi potrebni posebni previdnostni ukrepi – čeprav so izkušnje z zdravilom Soliris pri tej populaciji bolnikov še vedno omejene.

#### *Okvara ledvic*

Pri bolnikih z okvaro ledvic prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.1).

#### *Okvara jeter*

Varnost in učinkovitost zdravila Soliris pri bolnikih z okvaro jeter ni bila preučena.

#### *Pediatrični bolniki*

Varnost in učinkovitost zdravila Soliris pri otrocih z refraktarno gMG, starih manj kot 6 let, nista bili dokazani.

Varnost in učinkovitost zdravila Soliris pri otrocih z NMOSD, starih manj kot 18 let, nista bili dokazani.

#### Način uporabe

Zdravila ni dovoljeno dajati v obliki hitre intravenske ali bolusne injekcije. Zdravilo Soliris se sme dajati izključno v obliki intravenske infuzije, kot je opisano v nadaljevanju.

Za navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

Razredčena raztopina zdravila Soliris se daje v obliki 25–45-minutne (35 minut  $\pm$  10 minut) intravenske infuzije pri odraslih oziroma 1–4-urne intravenske infuzije pri pediatričnih bolnikih, mlajših od 18 let, s pomočjo kapalnega sistema, brizgalne črpalke ali infuzijske črpalke. Razredčene raztopine zdravila Soliris med dajanjem bolniku ni treba zaščititi pred svetlobo.

Stanje bolnikov je treba spremljati eno uro po infuziji. Če pride med dajanjem zdravila Soliris do neželene reakcije, je mogoče po presoji zdravnika infuzijo upočasniti ali ustaviti. Če se infuzija upočasni, skupni čas infuzije ne sme presegati dveh ur pri odraslih in štirih ur pri pediatričnih bolnikih, mlajših od 18 let.

Podatki o varnosti, ki podpirajo infuzije na domu, so omejeni, priporočajo se dodatni previdnostni ukrepi na domu, na primer razpoložljivost nujnega zdravljenja reakcij na infuzijo ali anafilaksije. Reakcije na infuzijo so opisane v poglavjih 4.4 in 4.8 Povzetka glavnih značilnosti zdravila.

### 4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na ekulizumab, mišje beljakovine ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Zdravljenja z zdravilom Soliris ne smete uvajati pri bolnikih (glejte poglavje 4.4):

- z nezdravljeno okužbo z bakterijo *Neisseria meningitidis*,
- ki niso bili nedavno cepljeni proti bakteriji *Neisseria meningitidis*, razen če prejemajo profilaktično zdravljenje z ustreznim antibiotikom, dokler ne mineta 2 tedna od cepljenja.

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

#### Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Ni pričakovati, da bi zdravilo Soliris vplivalo na aplastično komponento anemije pri bolnikih s PNH.

#### Meningokokna okužba

Zaradi svojega načina delovanja zdravilo Soliris povečuje bolnikovo dovzetnost za meningokokno okužbo (*Neisseria meningitidis*). Meningokokna bolezen je možna zaradi katerekoli serološke skupine. Za zmanjšanje tveganja okužbe morajo biti vsi bolniki cepljeni vsaj 2 tedna pred začetkom prejemanja zdravila Soliris, razen če tveganje odložitve zdravljenja z zdravilom Soliris odtehta tveganja razvoja meningokokne okužbe. Bolniki, ki se začnejo zdraviti z zdravilom Soliris manj kot 2 tedna po prejemu tetravalentnega cepiva proti meningokokom, morajo prejeti ustrezno profilaktično antibiotično zdravljenje, dokler od cepljenja ne mineta 2 tedna. Cepiva proti vsem razpoložljivim seroskupinam, vključno s A, C, Y, W 135 in B so priporočena pri preprečevanju pogosto patogenih meningokoknih serotipov. Bolniki morajo biti cepljeni z osnovnim in obnovitvenim odmerkom v skladu z veljavnimi nacionalnimi smernicami za cepljenje.

Cepljenje lahko še bolj aktivira komplement. Zato se pri bolnikih z boleznimi, ki jih posreduje komplement, vključno s PNH, aHUS, refraktarno gMG in NMOSD, lahko pojavijo močnejši znaki in simptomi njihove osnovne bolezni, na primer hemoliza (PNH), TMA (aHUS), eksacerbacija MG (refraktarna gMG) ali recidiv (NMOSD). Zato je treba bolnike po priporočenem cepljenju skrbno spremljati glede bolezenskih simptomov.

Cepljenje morda ne bo zadostovalo za preprečevanje meningokokne okužbe. Upoštevati je treba uradne smernice za ustrezno uporabo protibakterijskih zdravil. Pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z zdravilom Soliris, so poročali o primerih meningokokne okužbe z resnim ali s smrtnim izidom. Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Soliris, se meningokokne okužbe pogosto začnejo s sepsa (glejte poglavje 4.8). Vse bolnike je treba nadzorovati glede zgodnjih znakov meningokokne okužbe, jih v

primeru suma na okužbo nemudoma ovrednotiti ter jih po potrebi zdraviti z ustreznimi antibiotiki. Bolnike je treba obvestiti o teh znakih in simptomih ter ustreznih ukrepih, da bi lahko nemudoma poiskali medicinsko pomoč. Zdravniki se morajo z bolniki pogovoriti o koristih in tveganjih zdravljenja z zdravilom Soliris in jim predložiti vodnik za bolnike in kartico za bolnika (opis najdete v navodilih za uporabo).

### Druge sistemske okužbe

Zaradi načina delovanja zdravila je treba pri bolnikih z aktivnimi sistemskimi okužbami zdravljenje z zdravilom Soliris izvajati previdno. Bolniki so lahko bolj dovzetni za okužbe, zlasti z bakterijo *Neisseria* in inkapsuliranimi bakterijami. Poročali so o resnih okužbah z vrsto *Neisseria* (poleg vrste *Neisseria meningitidis*), vključno z diseminiranimi gonokoknimi okužbami.

Bolnike je treba seznaniti z informacijami, ki so v navodilih za uporabo, da bi tako povečali njihovo pozornost za potencialno hude okužbe ter njihove znake in simptome. Zdravniki morajo svetovati bolnikom glede preprečevanja gonoreje.

### Reakcije na infuzijo

Aplikacija zdravila Soliris lahko privede do reakcije na infuzijo ali imunogenosti, ki lahko povzroči alergijske ali preobčutljivostne reakcije (vključno z anafilaksijo). V kliničnih preskušanjih je imel 1 (0,9 %) refraktarni gMG bolnik z reakcijo na infuzijo, ki je zahtevala prekinitev zdravljenja z zdravilom Soliris. Noben pediatrični bolnik s PNH, aHUS, refraktarno gMG ali NMOSD ni imel reakcije na infuzijo, ki bi zahtevala prekinitev zdravljenja z zdravilom Soliris. Pri vseh bolnikih s hudimi reakcijami na infuzijo je treba zdravljenje z zdravilom Soliris prekiniti in zagotoviti ustrezno terapijo.

### Imunogenost

V vseh kliničnih študijah so se pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Soliris, odzivi s protitelesi pojavljali redko. V študijah PNH, kontroliranih s placebom, so o odzivu z nizkim titrom protiteles poročali s pogostnostjo (3,4 %), podobno kot pri placebu (4,8 %).

Pri bolnikih z aHUS, zdravljenih z zdravilom Soliris, so protitelesa proti zdravilu Soliris z elektrokemiluminiscentno (ECL) premostitveno metodo zaznali pri 3/100 (3 %). 1/100 (1 %) bolnikov z aHUS je imel nizke pozitivne vrednosti nevtralizirajočih protiteles.

V študiji refraktarne gMG, kontrolirani s placebom, ni noben (0/62) bolnik, zdravljen z zdravilom Soliris, med 26-tedenskim aktivnim zdravljenjem pokazal odziva s protitelesi proti zdravilu, medtem ko je bilo v podaljšani študiji refraktarne gMG skupno 3/117 (2,6 %) pozitivnih za ADA pri katerem koli poizhodiščnem pregledu. Zdelo se je, da so bili pozitivni rezultati ADA prehodne narave, ker pri poznejših pregledih niso opazili pozitivnih titrov in pri teh bolnikih ni bilo kliničnih ugotovitev, ki bi kazale na učinek pozitivnih titrov ADA.

V s placebom kontrolirani študiji NMOSD sta 2/95 (2,1 %) bolnikov, zdravljenih z zdravilom Soliris, pokazala odziv s protitelesi proti zdravilu glede na izhodiščne vrednosti. Oba bolnika sta bila negativna za nevtralizirajoča protitelesa. Pozitivni vzorci ADA so imeli nizek titer in so bili prehodni. Korelacije med razvojem protiteles in kliničnim odzivom ali neželenimi učinki niso opazili.

### Imunizacija

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Soliris je priporočljivo, da bolniki s PNH, aHUS, refraktarno gMG in NMOSD začnejo imunizacije v skladu z veljavnimi smernicami o imunizaciji. Poleg tega morajo biti vsi bolniki cepljeni proti meningokoknim okužbam vsaj 2 tedna pred začetkom prejemanja zdravila Soliris, razen če tveganje odložitve zdravljenja z zdravilom Soliris odtehta tveganja razvoja meningokokne okužbe. Bolniki, ki se začnejo zdraviti z zdravilom Soliris manj kot 2 tedna po prejemu tetravalentnega cepiva proti meningokoku, morajo prejeti ustrezno profilaktično antibiotično zdravljenje, dokler od cepljenja ne mineta 2 tedna. Cepiva proti vsem razpoložljivim seroskupinam, vključno z A, C, Y, W 135 in B so priporočena pri preprečevanju pogosto patogenih meningokoknih seroskupin. Bolniki morajo biti cepljeni z osnovnim in obnovitvenim odmerkom v skladu z veljavnimi nacionalnimi smernicami za cepljenje (glejte Meningokokna okužba).

Bolniki, mlajši od 18 let, morajo biti cepljeni proti *Haemophilus influenzae* in proti pnevmokoknim okužbam in dosledno upoštevati nacionalna priporočila glede cepljenja za vsako starostno skupino.

Cepljenje lahko še bolj aktivira komplement. Zato se pri bolnikih z boleznimi, ki jih posreduje komplement, vključno s PNH, aHUS, refraktarno gMG in NMOSD, lahko pojavijo močnejši znaki in simptomi njihove osnovne bolezni, na primer hemoliza (PNH), TMA (aHUS), eksacerbacija MG (refraktarna gMG) ali recidiv (NMOSD). Zato je treba bolnike po priporočenem cepljenju skrbno spremljati glede bolezenskih simptomov.

#### Antikoagulantna terapija

Zdravljenje z zdravilom Soliris ne sme spremeniti antikoagulantne terapije.

#### Imunosupresivna in antiholinesterazna zdravljenja

##### *Refraktarna gMG*

Ko se imunosupresivna in antiholinesterazna zdravljenja zmanjšajo ali ukinejo, je treba bolnike skrbno spremljati glede znakov eksacerbacije bolezni.

##### *Specifična oblika nevromielitisa vidnega živca*

Kadar se imunosupresivno zdravljenje zmanjša ali ukine, je treba bolnike skrbno spremljati glede znakov in simptomov možnega recidiva NMOSD.

#### Laboratorijsko spremljanje bolnikov s PNH

Pri bolnikih s PNH je treba spremljati znake in simptome intravaskularne hemolize, vključno z ravnmi serumske laktat dehidrogenaze (LDH). Bolnike s PNH, ki prejemajo zdravilo Soliris, je treba podobno nadzirati glede intravaskularne hemolize z merjenjem ravni LDH ter po potrebi prilagoditi odmerke v okviru priporočene sheme odmerjanja  $14 \pm 2$  dni med fazo vzdrževanja (največ vsakih 12 dni).

#### Laboratorijsko spremljanje bolnikov z aHUS

Bolnike z aHUS, ki prejemajo zdravilo Soliris, je treba nadzirati glede trombotične mikroangiopatije z določanjem števila trombocitov, serumske LDH in serumskega kreatinina ter po potrebi prilagoditi odmerke v okviru priporočene sheme odmerjanja  $14 \pm 2$  dni med fazo vzdrževanja (največ vsakih 12 dni).

#### Prekinitiv zdravljenja pri bolnikih s PNH

Pri bolnikih s PNH, ki prekinejo zdravljenje z zdravilom Soliris, je treba skrbno nadzirati znake in simptome resne intravaskularne hemolize. Resno hemolizo označujejo ravni LDH v serumu, višje od ravni pred zdravljenjem, v povezavi s katerikoli od naslednjih znakov: absolutno zmanjšanje velikosti klona PNH za več kot 25 % (ob odsotnosti razredčenja zaradi transfuzije) v času enega tedna ali manj; raven hemoglobina  $< 5$  g/dl ali zmanjšanje za  $> 4$  g/dl v času enega tedna ali manj; angina; sprememba duševnega stanja; 50 % zvišanje ravni serumskega kreatinina; ali tromboza. Vsakega bolnika, ki preneha uporabljati zdravilo Soliris, je treba spremljati najmanj 8 tednov, da bi tako zaznali morebitno resno hemolizo in druge reakcije.

V primeru resne hemolize po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Soliris razmislite o naslednjih postopkih/načinah zdravljenja: transfuzija krvi (koncentriranih eritrocitov) ali izmenjalna transfuzija, če je eritrocitov PNH  $> 50$  % vseh eritrocitov (izmerjeno s pretočno citometrijo); antikoagulacija; kortikosteroidi; ali ponovna uvedba zdravila Soliris. V kliničnih študijah PNH je 16 bolnikov prekinilo shemo zdravljenja z zdravilom Soliris. Resna hemoliza ni bila opažena.

### Prekinitev zdravljenja pri bolnikih z aHUS

Zaplete trombotične mikroangiopatije (TMA) so pri nekaterih bolnikih opazili že 4 tedne in do 127 tednov po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Soliris. Prekinitev zdravljenja pride v poštev le, če je medicinsko upravičena.

V kliničnih študijah aHUS je 61 bolnikov (21 pediatričnih bolnikov) prekinilo zdravljenje z zdravilom Soliris z medianim obdobjem spremljanja 24 tednov. Po prekinitvi zdravljenja so opazili petnajst hudih zapletov trombotične mikroangiopatije (TMA) pri 12 bolnikih, 2 huda zapleta TMA pa sta se pojavila pri še dveh bolnikih, ki sta prejela shemo zmanjšane odmerjanja zdravila Soliris zunaj odobrene sheme odmerjanja (glejte poglavje 4.2). Hudi zapleti TMA so se pojavili pri bolnikih ne glede na to, ali so imeli identificirano genetsko mutacijo, polimorfizem z velikim tveganjem ali avtoprotitelesa. Pri teh bolnikih so se pojavili dodatni resni medicinski zapleti, ki so vključevali močno poslabšanje funkcije ledvic, hospitalizacijo zaradi bolezni in napredovanje v bolezen ledvic v končnem stadiju, zaradi katere je bila potrebna dializa. Kljub temu, da je bilo po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Soliris zdravilo spet uvedeno, je pri enem bolniku bolezen napredovala v bolezen ledvic v končnem stadiju.

Pri bolnikih z aHUS, ki prekinijo zdravljenje z zdravilom Soliris, je treba skrbno nadzirati znake in simptome hudih zapletov trombotične mikroangiopatije. Spremljanje mogoče ne bo zadostovalo za napoved ali preprečitev težkih zapletov trombotične mikroangiopatije pri bolnikih z aHUS po ukinitvi zdravila Soliris.

Hude zaplete trombotične mikroangiopatije po prekinitvi zdravljenja lahko ugotovimo z (i) dvema katerima koli ali ponavljajočimi se meritvami posameznih naslednjih parametrov: znižanje števila trombocitov za 25 % ali več v primerjavi z izhodiščno vrednostjo ali najvišjo vrednostjo med zdravljenjem z zdravilom Soliris; zvišanje serumskega kreatinina za 25 % ali več v primerjavi z izhodiščno vrednostjo ali najnižjo vrednostjo med zdravljenjem z zdravilom Soliris ali zvišanje serumske LDH za 25 % ali več v primerjavi z izhodiščno vrednostjo ali najnižjo vrednostjo med zdravljenjem z zdravilom Soliris; ali (ii) s katerim koli od naslednjih: sprememba mentalnega stanja ali napadi krčev, angina ali dispneja ali tromboza.

V primeru hudih zapletov trombotične mikroangiopatije po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Soliris razmislite o ponovni uvedbi zdravljenja z zdravilom Soliris, podpornem zdravljenju s PE/PI ali za ustrezen organ specifičnih podpornih ukrepov, vključno s podporo ledvic z dializo, podporo dihal z mehansko ventilacijo ali antikoagulacijo.

### Prekinitev zdravljenja pri bolnikih z refraktarno gMG:

Uporabo zdravila Soliris za zdravljenje refraktarne gMG so proučevali samo v razmerah kronične uporabe. Bolnike, ki prekinijo zdravljenje z zdravilom Soliris, je treba skrbno spremljati glede znakov in simptomov eksacerbacije bolezni.

### Prekinitev zdravljenja pri bolnikih z NMOSD:

Uporabo zdravila Soliris pri zdravljenju NMOSD so proučevali samo v okviru kronične uporabe in učinka prekinitve dajanja zdravila Soliris niso podrobno opredeljevali. Bolnike, ki prekinijo zdravljenje z zdravilom Soliris, je treba skrbno spremljati glede znakov in simptomov možnega recidiva NMOSD.

### Izobraževalno gradivo

Vsi zdravniki, ki nameravajo predpisovati zdravilo Soliris, morajo pred predpisovanjem zagotoviti, da so seznanjeni z vodnikom za zdravstvene delavce. Zdravniki se morajo z bolniki pogovoriti o koristih in tveganjih zdravljenja z zdravilom Soliris in jih oskrbeti z vodnikom za bolnike ter s kartico za bolnika.

Bolnikom je treba naročiti, da morajo v primeru, če se pojavi zvišana telesna temperatura, glavobol, ki ga spremlja zvišana telesna temperatura, in/ali otrdel vrat ali občutljivost na svetlobo, nemudoma poiskati zdravniško pomoč, saj so lahko ti znaki pokazatelji meningokokne okužbe.

#### Pomožne snovi z znanim učinkom

##### *Natrij*

Po redčenju z 9 mg/ml (0,9-%) raztopino natrijevega klorida za injiciranje to zdravilo vsebuje 0,88 g natrija na 240 ml pri največjem odmerku, kar je enako 44,0 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

Po redčenju s 4,5 mg/ml (0,45-%) raztopino natrijevega klorida za injiciranje to zdravilo vsebuje 0,67 g natrija na 240 ml pri največjem odmerku, kar je enako 33,5 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

##### *Polisorbat 80*

To zdravilo vsebuje 6,6 mg polisorbata 80 v eni viali (30 ml viala), kar je enako 0,66 mg/kg ali manj pri največjem odmerku za odrasle bolnike in pediatrične bolnike s telesno maso več kot 10 kg in je enako 1,32 mg/kg ali manj pri največjem odmerku za pediatrične bolnike s telesno maso od 5 kg do < 10 kg. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije.

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli. Na podlagi možnega zaviralnega učinka ekulizumaba na citotoksičnost rituksimaba, odvisno od komplementa, utegne ekulizumab zmanjšati pričakovane farmakodinamične učinke rituksimaba.

Dokazano je bilo, da izmenjalna transfuzija s plazmo (PE), plazmafereza (PP), infuzija sveže zamrznjene plazme (PI) in intravenski imunoglobulin (i.v. Ig) zmanjšujejo raven ekulizumaba v serumu. V teh primerih je potreben dodatni odmerek ekulizumaba. Za smernice v primeru sočasnega zdravljenja s PE, PP, PI ali i.v. Ig glejte poglavje 4.2.

Sočasna uporaba ekulizumaba z intravenskim imunoglobulinom (i.v. Ig) lahko zmanjša učinkovitost ekulizumaba. Skrbno spremljajte glede zmanjšane učinkovitosti ekulizumaba.

Sočasna uporaba ekulizumaba z blokatorji neonatalnih Fc receptorjev (FcRn) lahko zmanjša sistemsko izpostavljenost in učinkovitost ekulizumaba. Skrbno spremljajte glede zmanjšane učinkovitosti ekulizumaba.

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

Pri ženskah v rodni dobi je treba razmisliti o uporabi ustrezne kontracepcije za preprečevanje nosečnosti med zdravljenjem in še za vsaj 5 mesecev po zadnjem odmerku zdravljenja z ekulizumabom.

##### Nosečnost

Ni dobro kontroliranih študij pri nosečnicah, zdravljenih z ekulizumabom. Podatki o majhnem številu ekulizumabu izpostavljenih nosečnosti (manj kot 300 izidov nosečnosti) kažejo, da tveganje fetalnih malformacij ali toksičnosti za plod in novorojenčka ni zvečano. Vendar zaradi pomanjkanja dobro kontroliranih študij negotovosti ostajajo. Zato je priporočljiva analiza tveganja in koristi pri posamezni bolnici pred začetkom zdravljenja in med zdravljenjem nosečnic z ekulizumabom. Če se oceni, da je takšno zdravljenje med nosečnostjo potrebno, je priporočljivo skrbno spremljanje matere in ploda v skladu z lokalnimi smernicami.

Študij razmnoževanja pri živalih z ekulizumabom niso opravili (glejte poglavje 5.3).

Znano je, da človeški IgG prečkajo placentarno bariero pri človeku, zato bi ekulizumab morda lahko povzročil zaviranje terminalnega komplemента v krvnem obtoku ploda. Zato se sme zdravilo Soliris nosečnici dajati samo, če je to nedvomno potrebno.

### Dojenje

Ne pričakujemo učinkov na dojenega novorojenčka/dojenčka, ker omejeni podatki, ki so na voljo, kažejo, da se ekulizumab pri človeku ne izloča v materino mleko. Ker pa je na voljo malo podatkov, je treba pretehtati razvojne in zdravstvene koristi dojenja in materino klinično potrebo po ekulizumabu ter vse možne neželene učinke na dojenega otroka zaradi ekulizumaba in zaradi materine osnovne bolezni.

### Plodnost

Posebne študije o vplivu ekulizumaba na sposobnost razmnoževanja niso bile izvedene.

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Zdravilo Soliris nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

## **4.8 Neželeni učinki**

### Povzetek varnostnega profila

Podporne podatke o varnosti so pridobili iz 33 kliničnih študij, v katere je bilo vključenih 1555 bolnikov, ki so bili izpostavljeni ekulizumabu v skupinah bolezni, posredovanih s komplementom, vključno s PNH, aHUS, refraktarno gMG in NMOSD. Najpogostejši neželeni učinek je bil glavobol (ki se je pojavil večinoma v začetni fazi odmerjanja), najresnejši neželeni učinek pa je bila meningokokna okužba.

### Seznam neželenih učinkov v preglednici

Preglednica 1 navaja opazovane neželene učinke iz spontanega poročanja in iz zaključenih kliničnih preskušanj z ekulizumabom, vključno s študijami PNH, aHUS, refraktarne gMG in NMOSD. Neželeni učinki, o katerih so pri uporabi ekulizumaba poročali zelo pogosto ( $\geq 1/10$ ), pogosto ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasno ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), redko ( $\geq 1/10\,000$  do  $< 1/1000$ ) ali z neznano pogostnostjo (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov), so navedeni glede na organski sistem in prednostni izraz. Znotraj vsake pogostnostne skupine so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

**Preglednica 1: Neželeni učinki ekulizumaba v kliničnih preskušanjih, o katerih so poročali pri bolnikih s PNH, aHUS, refraktarno gMG in NMOSD in pri izkušnjah iz obdobja trženja**

| Organski sistem glede na MedDRA                                             | Zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ) | Pogosti ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )                                                           | Občasni ( $\geq 1/1000$ do $< 1/100$ )                                                                                                                                                                                              | Redki ( $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$ )                                                                                                                                            | Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov) |
|-----------------------------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| Infekcijske in parazitske bolezni                                           |                              | pljučnica, okužba zgornjih dihal, bronhitis, vnetje nosu in žrela, okužba sečil, oralni herpes | meningokokna okužba <sup>b</sup> , sepsa, septični šok, peritonitis, okužba spodnjih dihal, okužba z glivicami, virusna okužba, absces <sup>a</sup> , celulitis, gripa, okužba prebavil, cistitis, okužba, sinuzitis, vnetje dlesni | okužba z bakterijo <i>Aspergillus</i> <sup>c</sup> , bakterijski artritis <sup>c</sup> , gonokokna okužba genitourinarnega trakta, okužba z bakterijo <i>Haemophilus</i> , impetigo |                                                                   |
| Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi) |                              |                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                     | maligni melanom, mielodisplastični sindrom                                                                                                                                          |                                                                   |
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema                                        |                              | levkopenija, anemija                                                                           | trombocitopenija, limfopenija                                                                                                                                                                                                       | hemoliza*, abnormalni faktor strjevanja krvi, aglutinacija rdečih krvničk, koagulopatija                                                                                            |                                                                   |
| Bolezni imunskega sistema                                                   |                              |                                                                                                | anafilaktična reakcija, preobčutljivost                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                     |                                                                   |
| Bolezni endokrinega sistema                                                 |                              |                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                     | Gravesova bolezen                                                                                                                                                                   |                                                                   |
| Presnovne in prehranske motnje                                              |                              |                                                                                                | izguba teka                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                     |                                                                   |
| Psihiatrične motnje                                                         |                              | nespečnost                                                                                     | depresija, anksioznost, nihanje razpoloženja, motnje spanja                                                                                                                                                                         | nenormalne sanje                                                                                                                                                                    |                                                                   |
| Bolezni živčevja                                                            | glavobol                     | omotica                                                                                        | mravljinčenje, tremor, disgevizija, sinkopa                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                     |                                                                   |
| Očesne bolezni                                                              |                              |                                                                                                | zamegljen vid                                                                                                                                                                                                                       | draženje veznice                                                                                                                                                                    |                                                                   |
| Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta                               |                              |                                                                                                | tinitus, vrtoglavica                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                     |                                                                   |
| Srčne bolezni                                                               |                              |                                                                                                | palpitacije                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                     |                                                                   |

| Organski sistem glede na MedDRA                                | Zelo pogosti (≥ 1/10) | Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)                  | Občasni (≥ 1/1000 do < 1/100)                                                                            | Redki (≥ 1/10 000 do < 1/1000)                                       | Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov) |
|----------------------------------------------------------------|-----------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| <b>Žilne bolezni</b>                                           |                       | hipertenzija                                 | pospešena hipertenzija, hipotenzija, vročinski oblivi, venske motnje                                     | hematom                                                              |                                                                   |
| <b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b> |                       | kašelj, bolečina v ustih in žrelu            | dispneja, epistaksa, draženje v žrelu, zamašen nos, rinoreja                                             |                                                                      |                                                                   |
| <b>Bolezni prebavil</b>                                        |                       | driska, bruhanje, navzea, bolečina v trebuhu | zaprtje, dispepsija, napihnjen trebuh                                                                    | gastroezofagealna refluksna bolezen, boleče dlesni                   |                                                                   |
| <b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>                   |                       |                                              | zvišana alanin aminotransferaza, zvišana aspartat aminotransferaza, zvišana gamaglutamil transferaza     | zlatenica                                                            | poškodba jeter <sup>d</sup>                                       |
| <b>Bolezni kože in podkožja</b>                                |                       | izpuščaj, pruritus, alopecija                | urtikarija, eritem, petehije, hiperhidroza, suha koža, dermatitis                                        | razbarvanje kože                                                     |                                                                   |
| <b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>   |                       | artralgija, mialgija, bolečina v okončini    | mišični spazmi, kostna bolečina, bolečina v hrbtu, bolečina v vratu                                      | trizem, otekanje sklepa                                              |                                                                   |
| <b>Bolezni sečil</b>                                           |                       |                                              | okvara ledvic, disurija, hematurija                                                                      |                                                                      |                                                                   |
| <b>Motnje reprodukcije in dojk</b>                             |                       |                                              | spontana erekcija penisa                                                                                 | menstrualne motnje                                                   |                                                                   |
| <b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>         |                       | pireksija, utrujenost, gripi podobna bolezen | edem, nelagodje v prsnem košu, astenija, bolečina v prsnem košu, bolečina na mestu infundiranja, mrzlica | ekstravazacija, mravljinčenje na mestu infundiranja, občutek vročine |                                                                   |
| <b>Preiskave</b>                                               |                       |                                              | znižan hematokrit, znižan hemoglobin                                                                     | pozitiven Coombsov test <sup>c</sup>                                 |                                                                   |
| <b>Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih</b>            |                       | reakcija, povezana z infuzijo                |                                                                                                          |                                                                      |                                                                   |

Vključene študije: astma (C07-002), aHUS (C08-002, C08-003, C10-003, C10-004), dermatomiozitis (C99-006), refraktarna gMG (C08-001, ECU-MG-301, ECU-MG-302, ECU-MG-303), specifična oblika nevromielitisa vidnega živca (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), psoriaza (C99-007), RA (C01-004, C97-001, C99-001, E01-004, E99-001), STEC-HUS (C11-001), SLE (C97-002). Verzija MedDRA 26.1.

\*Glejte odstavek Opis izbranih neželenih učinkov.

<sup>a</sup> Absces vključuje naslednjo skupino prednostnih izrazov: absces uda, absces debelega črevesa, ledvični absces, podkožni absces, zobni absces, jetrni absces, perirektalni absces, rektalni absces.

<sup>b</sup> Meningokokna infekcija vključuje naslednjo skupino prednostnih izrazov: meningokokna infekcija, meningokokna sepsa, meningokokni meningitis.

<sup>c</sup> Neželeni učinki, ugotovljeni v poročilih po prihodu zdravila na trg.

<sup>d</sup> Pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov v obdobju trženja.

### Opis izbranih neželenih učinkov

V vseh kliničnih študijah je bil najbolj resen neželeni učinek meningokokna sepsa, s katero se pogosto začnejo meningokokne okužbe pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Soliris (glejte poglavje 4.4). Poročali so o drugih primerih bakterij *Neisseria species*, vključno s sepsa z bakterijo *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria sicca/subflava*, *Neisseria spp* nespecificirana.

Protitelesa proti zdravilu Soliris so bila ugotovljena pri 2 % bolnikov s PNH s testom ELISA, 3 % bolnikov z aHUS in 2 % bolnikov z NMOSD z ECL premostitveno metodo. V študijah refraktarne gMG, kontroliranih s placebom, niso ugotovili protiteles proti zdravilu. Kot pri vseh beljakovinah obstaja možnost za pojav imunogenosti.

Poročali so o primerih hemolize pri izpuščenem odmerku ali nepravočasem dajanju odmerka v kliničnih preskušanjih PNH (glejte tudi poglavje 4.4).

Poročali so o primerih zapleta trombotične mikroangiopatije pri izpuščenem odmerku ali nepravočasem dajanju odmerka zdravila Soliris v kliničnih preskušanjih aHUS (glejte tudi poglavje 4.4).

### Pediatrična populacija

Pri otrocih in mladostnikih s PNH (starih od 11 do manj kot 18 let), ki so bili vključeni v pediatrično študijo PNH M07-005, se je zdel varnostni profil podoben, kot so ga opazovali pri odraslih bolnikih s PNH. Najpogostejši neželeni učinek, o katerem so poročali pri pediatričnih bolnikih, je bil glavobol.

Varnostni profil pri pediatričnih bolnikih z aHUS (starih od 2 meseca do manj kot 18 let), ki so bili vključeni v študije aHUS C08-002, C08-003, C09-001r in C10-003, se je zdel podoben kot tisti, ki so ga opazovali pri odraslih bolnikih z aHUS. Varnostni profili pri različnih pediatričnih starostnih podskupinah so se zdeli podobni.

Pri pediatričnih bolnikih z refraktarno gMG (starih od 12 let do manj kot 18 let), vključenih v študijo ECU-MG-303, se je varnostni profil zdel podoben tistemu pri odraslih bolnikih z refraktarno gMG.

### Starejši

Niso poročali o splošnih razlikah v varnosti med starejšimi ( $\geq 65$  let) in mlajšimi ( $< 65$  let) bolniki z refraktarno gMG (glejte poglavje 5.1).

### Bolniki z drugimi boleznimi

#### *Podatki o varnosti iz drugih kliničnih študij*

Podporni podatki o varnosti so bili pridobljeni v 12 zaključenih kliničnih študijah, v katerih je bilo ekulizumabu izpostavljenih 934 bolnikov iz drugih skupin bolezni, ki niso PNH, aHUS, refraktarna gMG ali NMOSD. Pri enem necepljenem bolniku, pri katerem je bila diagnosticirana idiopatska membranska glomerulonefropatija, se je pojavil meningokokni meningitis. Neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih z drugimi boleznimi, ki niso PNH, aHUS, refraktarna gMG ali NMOSD, so

bili podobni tistim, o katerih so poročali pri bolnikih s PNH, aHUS, refraktarno gMG ali NMOSD (glejte preglednico 1). V teh kliničnih študijah se niso pojavili specifični neželeni učinki.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v Prilogi V.

### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Iz nobene od kliničnih študij ni poročil o primerih prevelikega odmerjanja.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: zaviralci komplementa, oznaka ATC: L04AJ01

Zdravilo Soliris je rekombinantno humanizirano monoklonsko protitelo IgG<sub>2/4k</sub>, ki se veže na beljakovino humanega komplementa C5 in s tem zavira aktiviranje terminalnega komplementa. Protitelo zdravila Soliris vsebuje humane konstantne regije in murinske komplementarnost določajoče regije, presajene na humani okvir lahkih in težkih verig z variabilnimi regijami. Zdravilo Soliris je sestavljeno iz dveh težkih verig s 448 aminokislinami in dveh lahkih verig z 214 aminokislinami ter ima molekulsko maso približno 148 kDa.

Zdravilo Soliris se proizvaja v ekspresijskem sistemu iz mieloma miši (celične linije NS0) in je prečiščeno z afinitetno in ionsko izmenjevalno kromatografijo. Proces proizvodnje osnovne učinkovine vključuje tudi specifične postopke inaktivacije in odstranitve virusov.

#### Mehanizem delovanja

Ekulizumab, učinkovina zdravila Soliris, je zaviralec terminalnega komplementa, ki se specifično veže na beljakovino komplementa C5 z visoko afiniteto in s tem zavira njeno cepitev na C5a in C5b ter preprečuje nastanek terminalnega kompleksa komplementa C5b-9. Ekulizumab ohrani prvotne komponente aktivacije komplementa, ki so bistvene za opsonizacijo mikroorganizmov in očistek imunskih kompleksov.

Pri bolnikih s PNH sta zaradi zdravljenja z zdravilom Soliris zavrti nekontrolirana aktivacija terminalnega komplementa in posledična intravaskularna hemoliza, ki je posredovana s komplementom.

Pri večini bolnikov s PNH serumske koncentracije ekulizumaba približno 35 mikrogramov/ml zadoščajo za praktično popolno zavrtje intravaskularne hemolize, posredovane s terminalnim komplementom.

Pri PNH je kronična uporaba zdravila Soliris povzročila hitro in trajno zmanjšanje hemolize, pogojene s komplementom.

Pri bolnikih z aHUS sta zaradi zdravljenja z zdravilom Soliris zavrti nekontrolirana aktivacija terminalnega komplementa in posledična trombotična mikroangiopatija, ki je posredovana s komplementom.

Pri vseh bolnikih, ki so prejeli zdravilo Soliris po priporočilih, je prišlo do hitrega in vztrajnega zmanjšanja aktivnosti terminalnega komplementa. Pri vseh bolnikih z aHUS serumske koncentracije ekulizumaba približno 50–100 mikrogramov/ml zadoščajo za praktično popolno zavrtje aktivnosti terminalnega komplementa.

Pri aHUS je kronična uporaba zdravila Soliris povzročila hitro in trajno zmanjšanje trombotične mikroangiopatije, posredovane s komplementom.

Pri bolnikih z refraktarno gMG nekontrolirana aktivacija terminalnega komplementa povzroči lizo, odvisno od kompleksa membranskega napada (MAC – membrane attack complex), in od C5a odvisno vnetje v živčno-mišičnem stiku (ŽMS), kar povzroči prekinitev živčno-mišičnega prenosa. Kronična uporaba zdravila Soliris povzroči takojšnjo, popolno in trajno zavrtje aktivnosti terminalnega komplementa (serumske koncentracije ekulizumaba  $\geq 116$  mikrogramov/ml).

Pri bolnikih z NMOSD nekontrolirana aktivacija terminalnega komplementa, ki jo povzročijo avtoprotitelesa proti AQP4, povzroči nastajanje MAC in od C5a odvisnega vnetja, ki povzroči nekrozo astrocitov in zvečano permeabilnost krvno-možganske pregrade, pa tudi smrt okolnih oligodendrocitov in nevronov. Kronična uporaba zdravila Soliris povzroči takojšnjo, popolno in trajno zavrtje aktivnosti terminalnega komplementa (serumske koncentracije ekulizumaba  $\geq 116$  mikrogramov/ml).

#### Klinična učinkovitost in varnost

##### *Paroksizmalna nočna hemoglobinurija*

Varnost in učinkovitost zdravila Soliris pri bolnikih s PNH s hemolizo so preučevali v okviru 26-tedenske randomizirane dvojno slepe, s placebom kontrolirane študije (C04-001). Bolniki s PNH so bili z zdravilom Soliris zdravljeni tudi v okviru 52-tedenske študije z enim krakom (C04-002) ter v okviru dolgoročne podaljšane študije (E05-001). Pred pričetkom jemanja zdravila Soliris so bili bolniki cepljeni proti meningokokom. V vseh študijah je bil odmerek ekulizumaba 600 mg vsakih  $7 \pm 2$  dni v obdobju 4 tednov, čemur je sledil odmerek 900 mg  $7 \pm 2$  dni kasneje in nato odmerek 900 mg vsakih  $14 \pm 2$  dni med celotnim trajanjem študije. Zdravilo Soliris je bilo aplicirano v obliki 25–45-minutne ( $35 \text{ minut} \pm 10 \text{ minut}$ ) intravenske infuzije. Zasnovali so tudi opazovalni, neintervencijski register bolnikov s PNH (M07-001) za opredelitev naravnega poteka PNH pri nezdravljenih bolnikih in kliničnih izidov med zdravljenjem z zdravilom Soliris.

V študiji C04-001 (TRIUMPH) so bili bolniki s PNH z vsaj 4 transfuzijami v preteklih 12 mesecih, z najmanj 10 % celic PNH, kar je bilo potrjeno s pretočno citometrijo, ter najmanj 100 000 trombocitov na mikroliter randomizirani bodisi na zdravljenje z zdravilom Soliris ( $n = 43$ ) ali na prejemanje placeba ( $n = 44$ ). Pred randomizacijo so bili vsi bolniki na uvodnem opazovanju, da bi tako lahko potrdili potrebo po transfuziji eritrocitov in ugotovili koncentracijo hemoglobina (>nastavitveno točko), ki bi naj določila stabilizacijo hemoglobina pri posameznem bolniku ter izide transfuzij(e). Nastavitvena točka za hemoglobin je bila največ 9 g/dl pri bolnikih s simptomi oziroma največ 7 g/dl pri bolnikih brez simptomov. Končni stanji primarne učinkovitosti sta bili stabilizacija hemoglobina (bolniki, pri katerih se je koncentracija hemoglobina vzdrževala nad nastavitveno točko za hemoglobin ter pri katerih se transfuzija eritrocitov ni izvajala v celotnem 26-tedenskem obdobju) ter potreba po transfuziji krvi. Utrujenost in z zdravjem povezana kakovost življenja sta bili relevantni sekundarni končni stanji. Hemolizo so nadzirali predvsem z merjenjem ravni LDH v serumu, delež eritrocitov PNH pa s pretočno citometrijo. Bolniki, ki so predhodno prejeli antikoagulate in sistemske kortikosteroide, so nadaljevali z jemanjem teh zdravil. Glavne izhodiščne karakteristike so bile uravnotežene (glejte preglednico 2).

V nekontrolirani študiji C04-002 (SHEPHERD) so bolniki s PNH, ki so prejeli najmanj eno transfuzijo v zadnjih 24 mesecih in najmanj 30 000 trombocitov na mikroliter, prejeli zdravilo Soliris 52 tednov. Sočasno uporabljana zdravila so vključevala antitrombotike pri 63 % bolnikov in sistemske kortikosteroide pri 40 % bolnikov. Izhodiščne karakteristike so prikazane v preglednici 2.

**Preglednica 2: Demografske in druge značilnosti bolnikov v študijah C04-001 in C04-002**

| Parameter                                                         | C04-001           |                   | C04-002           |
|-------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
|                                                                   | Placebo<br>N = 44 | Soliris<br>N = 43 | Soliris<br>N = 97 |
| Povprečna starost (SD)                                            | 38,4 (13,4)       | 42,1 (15,5)       | 41,1 (14,4)       |
| Spol – ženski (%)                                                 | 29 (65,9)         | 23 (53,5)         | 49 (50,5)         |
| Anamneza aplastične anemije ali MDS (%)                           | 12 (27,3)         | 8 (18,7)          | 29 (29,9)         |
| Sočasno zdrav. z antikoagulantami (%)                             | 20 (45,5)         | 24 (55,8)         | 59 (61)           |
| Sočasno zdrav. s steroidi/imunosupresivi (%)                      | 16 (36,4)         | 14 (32,6)         | 46 (47,4)         |
| Prekinjeno zdravljenje                                            | 10                | 2                 | 1                 |
| Koncentrirani eritrociti v preteklih 12 mesecih (mediana (Q1,Q3)) | 17,0 (13,5; 25,0) | 18,0 (12,0; 24,0) | 8,0 (4,0; 24,0)   |
| Povprečna raven Hb (g/dl) v nastavitveni točki (SD)               | 7,7 (0,75)        | 7,8 (0,79)        | N/A               |
| Raven LDH pred zdravljenjem (mediana, enot/l)                     | 2234,5            | 2032,0            | 2051,0            |
| Prosti hemoglobin, izhodiščna vrednost (mediana, mg/dl)           | 46,2              | 40,5              | 34,9              |

V študiji TRIUMPH so imeli sodelujoči bolniki, zdravljeni z zdravilom Soliris, pomembno zmanjšano ( $p < 0,001$ ) hemolizo, kar je privedlo do izboljšanja slabokrvnosti, kakor to kaže večja stabilizacija hemoglobina in zmanjšanje potrebe po transfuziji eritrocitov v primerjavi z bolniki, zdravljenimi s placebom (glejte preglednico 3). Ti učinki so bili opaženi pri bolnikih iz vseh treh plasti, opredeljenih glede na število transfuzij eritrocitov pred študijo (4–14 enot; 15–25 enot; > 25 enot). Po 3 tednih zdravljenja z zdravilom Soliris so bolniki poročali o manjši utrujenosti in izboljšanju z zdravjem povezane kakovosti življenja. Zaradi velikosti vzorca in trajanja študije ni bilo mogoče določiti vpliva zdravila Soliris na trombotične zaplete. Pri študiji SHEPHERD je 96 od 97 vključenih bolnikov dokončalo študijo (en bolnik je umrl zaradi trombotičnega zapleta). Doseženo je bilo trajno zmanjšanje intravaskularne hemolize, merjene z ravno LDH v serumu, v času zdravljenja, kar je privedlo do povečane nepotrebnosti transfuzije, zmanjšanja potrebe po transfuziji eritrocitov in zmanjšanja utrujenosti. Glejte preglednico 3.

**Preglednica 3: Izidi učinkovitosti v študijah C04-001 in C04-002**

|                                                                            | C04-001           |                   |                 | C04-002*          |                 |
|----------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|-----------------|-------------------|-----------------|
|                                                                            | Placebo<br>N = 44 | Soliris<br>N = 43 | P –<br>vrednost | Soliris<br>N = 97 | P –<br>vrednost |
| Odstotek bolnikov s stabilizirano ravno hemoglobina ob koncu študije       | 0                 | 49                | < 0,001         | N/A               |                 |
| Koncentrirani eritrociti, prejeti s transfuzijo med zdravljenjem (mediana) | 10                | 0                 | < 0,001         | 0                 | < 0,001         |
| Nepotrebnost transfuzije med zdravljenjem (%)                              | 0                 | 51                | < 0,001         | 51                | < 0,001         |
| Raven LDH ob koncu študije (mediana, enot/l)                               | 2,167             | 239               | < 0,001         | 269               | < 0,001         |
| LDH AUC ob koncu študije (mediana, enot/l x dan)                           | 411,822           | 58,587            | < 0,001         | -632,264          | < 0,001         |
| Prosti hemoglobin ob koncu študije (mediana, mg/dl)                        | 62                | 5                 | < 0,001         | 5                 | < 0,001         |
| Utrujenost po FACIT (velikost učinka)                                      |                   | 1,12              | < 0,001         | 1,14              | < 0,001         |

\*Rezultati za študijo C04-002 se nanašajo na primerjavo stanja pred zdravljenjem s stanjem po zdravljenju.

Od 195 bolnikov iz študij C04-001 in C04-002 ter drugih izhodiščnih študij so bili tisti bolniki s PNH, ki so bili zdravljeni z zdravilom Soliris, vključeni v dolgoročno podaljšano študijo (E05-001). Pri vseh

bolnikih je bilo ohranjeno zmanjšanje intravaskularne hemolize v celotnem obdobju izpostavljenosti zdravilu Soliris, trajajočem od 10 do 54 mesecev. Pri zdravljenju z zdravilom Soliris je prišlo do manjšega števila trombotičnih dogodkov kot v enako dolgem obdobju pred zdravljenjem. Vendar pa se je ta ugotovitev pokazala pri nekontroliranih kliničnih preskušanjih.

Register PNH (M07-001) so uporabili za oceno učinkovitosti zdravila Soliris pri bolnikih s PNH brez anamneze transfuzije eritrocitov. Ti bolniki so imeli veliko aktivnost bolezni, kar je opredeljeno z zvečano hemolizo ( $\text{LDH} \geq 1,5 \times$  zgornja meja normale) in prisotnostjo povezanih kliničnih simptomov: utrujenost, hemoglobinurija, bolečine v trebuhu, zasoplost (dispneja), anemija (hemoglobin  $< 100 \text{ g/l}$ ), večji neželeni žilni dogodek (vključno s trombozo), disfagija ali erektilne motnje.

V registru PNH so pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Soliris, opazili zmanjšano hemolizo in manj povezanih simptomov. Po šestih mesecih so imeli bolniki, zdravljeni z zdravilom Soliris, brez anamneze transfuzije eritrocitov pomembno ( $p < 0,001$ ) znižane ravni LDH (mediana LDH 305 enot/l; preglednica 4). Poleg tega je 74 % bolnikov brez anamneze transfuzije in zdravljenih z zdravilom Soliris opazilo klinično pomembno izboljšanje utrujenosti po lestvici FACIT (t.j., zvišanje za 4 točke ali več) in 84 % po lestvici EORTC (t.j., znižanje za 10 točk ali več).

**Preglednica 4: Izidi učinkovitosti (raven LDH in utrujenost po FACIT) pri bolnikih s PNH brez anamneze transfuzije v M07-001**

| <b>M07-001</b>                                                          |                                     |
|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| <b>Parameter</b>                                                        | <b>Soliris<br/>Brez transfuzije</b> |
| Raven LDH ob izhodišču<br>(mediana, enot/l)                             | N = 43<br>1447                      |
| Raven LDH po 6 mesecih<br>(mediana, enot/l)                             | N = 36<br>305                       |
| Utrujenost po lestvici FACIT ob izhodišču<br>(mediana)                  | N = 25<br>32                        |
| Utrujenost po lestvici FACIT ob zadnji<br>razpoložljivi oceni (mediana) | N = 31<br>44                        |

Utrujenost po FACIT je merjena na lestvici od 0 do 52, višje vrednosti pomenijo manjšo utrujenost.

*Atipični hemolitično uremični sindrom*

Za oceno učinkovitosti zdravljenja aHUS z zdravilom Soliris so uporabili podatke, pridobljene pri 100 bolnikih v štirih prospektivnih kontroliranih študijah, treh pri odraslih in mladostniških bolnikih (C08-002A/B, C08-003A/B, C10-004), eni pri pediatričnih in mladostniških bolnikih (C10-003) in pri 30 bolnikih v eni retrospektivni študiji (C09-001r).

Študija C08-002A/B je bila prospektivna, kontrolirana, odprta študija, ki je vključevala bolnike v zgodnji fazi aHUS z znaki klinično izražene trombotične mikroangiopatije s številom trombocitov  $\leq 150 \times 10^9/\text{l}$  kljub PE/PI in z vrednostmi LDH in serumskega kreatinina nad normalnimi vrednostmi. Študija C08-003A/B je bila prospektivna, kontrolirana, odprta študija, ki je vključevala bolnike z dolgotrajnim aHUS brez očitnih znakov klinično izražene trombotične mikroangiopatije, ki so prejeli kronično PE/PI ( $\geq 1$  PE/PI terapija vsake dva tedna in ne več kot 3 terapije PE/PI na teden vsaj 8 tednov pred prvim odmerkom). Bolniki iz obeh prospektivnih študij so bili 26 tednov zdravljeni z zdravilom Soliris in vsi bolniki so bili vključeni v dolgotrajen, odprt podaljšek študije. Vsi bolniki, ki so bili vključeni v obe prospektivni študiji, so imeli raven ADAMTS-13 nad 5 %.

Pred prejemom zdravila Soliris so bili bolniki cepljeni proti meningokokom ali pa so prejeli ustrezno antibiotično profilakso z ustreznim antibiotikom, dokler nista minila 2 tedna po cepljenju. V vseh študijah je bil odmerek zdravila Soliris pri odraslih in mladostnih bolnikih z aHUS 900 mg

vsakih  $7 \pm 2$  dni 4 tedne, čemur je sledil odmerek  $1200 \text{ mg } 7 \pm 2$  dni in nato  $1200 \text{ mg}$  vsakih  $14 \pm 2$  dni ves čas trajanja študije. Zdravilo Soliris so dobili v obliki 35-minutne intravenske infuzije. Shema odmerjanja pri pediatričnih bolnikih in mladostnikih s telesno maso manj kot  $40 \text{ kg}$  je temeljila na farmakokinetični (FK) simulaciji, ki je določila priporočeni odmerek in shemo na osnovi telesne mase (glejte poglavje 4.2).

Primarna končna cilja sta vključevala spremembo števila trombocitov od izhodišča v študiji C08-002A/B in stanje brez dogodkov trombotične mikroangiopatije v študiji C08-003A/B. Dodatni končni cilji so vključevali delež intervencij TMA, hematološko normalizacijo, popoln TMA odgovor, spremembe LDH, ledvično funkcijo in kakovost življenja. Stanje brez TMA dogodkov je bilo definirano kot odsotnost naslednjih parametrov vsaj 12 tednov: znižanje števila trombocitov za  $> 25 \%$  od izhodišča, PE/PI in nova dializa. Intervencije TMA so bile definirane kot PE/PI ali nova dializa. Hematološka normalizacija je bila definirana kot normalizacija števila trombocitov in stabilna raven LDH ob  $\geq 2$  zaporednih meritvah v  $\geq 4$  tednih. Popoln TMA odgovor je bil definiran kot hematološka normalizacija in  $\geq 25 \%$  znižanje ravni serumskega kreatinina, ki je bilo stabilno ob  $\geq 2$  zaporednih meritvah v  $\geq 4$  tednih.

Izhodiščne značilnosti so prikazane v preglednici 5.

**Preglednica 5: Demografske in druge značilnosti bolnikov v študijah C08-002A/B in C08-003A/B**

| Parameter                                                                                 | C08-002A/B               | C08-003A/B               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
|                                                                                           | <b>Soliris</b><br>N = 17 | <b>Soliris</b><br>N = 20 |
| Čas od prve diagnoze do presejalnih testov v mesecih, mediana (min, maks)                 | 10 (0,26; 236)           | 48 (0,66; 286)           |
| Čas od nedavno klinično izražene TMA do presejalnih testov v mesecih, mediana (min, maks) | < 1 (< 1; 4)             | 9 (1; 45)                |
| Število terapij PE/PI za nedavno klinično izražene TMA, mediana (min, maks)               | 17 (2; 37)               | 62 (20; 230)             |
| Število terapij PE/PI v 7 dneh pred prvim odmerkom ekulizumaba, mediana (min, maks)       | 6 (0; 7)                 | 2 (1; 3)                 |
| Izhodiščno število trombocitov ( $\times 10^9/\text{l}$ ), povprečje (SD)                 | 109 (32)                 | 228 (78)                 |
| Izhodiščna LDH (enot/l), povprečje (SD)                                                   | 323 (138)                | 223 (70)                 |
| Bolniki brez identificirane mutacije, n (%)                                               | 4 (24)                   | 6 (30)                   |

Bolniki v študiji aHUS C08-002A/B so prejeli zdravilo Soliris najmanj 26 tednov. Po zaključenem začetnem 26-tedenskem obdobju zdravljenja je večina bolnikov nadaljevala zdravljenje z zdravilom Soliris in je bila vključena v podaljšek študije. V študiji aHUS C08-002A/B je bilo mediano trajanje zdravljenja z zdravilom Soliris približno 100 tednov (razpon: 2 tedna do 145 tednov).

Po začetku zdravljenja z zdravilom Soliris so opazili znižanje aktivnosti terminalnega komplementa in zvišanje števila trombocitov glede na izhodišče. Znižanje aktivnosti terminalnega komplementa so opazili pri vseh bolnikih po začetku zdravljenja z zdravilom Soliris. V preglednici 6 je povzetek rezultatov učinkovitosti za študijo aHUS C08-002A/B. Vse stopnje ciljev študije učinkovitosti so se izboljšale ali ostale nespremenjene ves čas dvehletnega zdravljenja. Vsi bolniki, ki so se klinično pomembno odzvali na zdravljenje, so vzdrževali popoln TMA odgovor. Ko so zdravljenje nadaljevali po 26. tednu, sta še dva dodatna bolnika dosegla in vzdrževala popoln TMA odgovor zaradi normalizacije LDH (1 bolnik) in znižanja serumskega kreatinina (2 bolnika).

Med zdravljenjem z zdravilom Soliris se je izboljšalo in ostalo izboljšano delovanje ledvic, ki ga merimo z eGFR. Štirje od petih bolnikov, ki so potrebovali dializo ob vstopu v študijo, so z dializo za čas zdravljenja z zdravilom Soliris prekinili in pri enem bolniku je bila potrebna nova dializa. Bolniki so poročali o izboljšanju kakovosti življenja (QoL).

V študiji aHUS C08-002A/B so podobne učinke zdravljenja z zdravilom Soliris opažali pri bolnikih z identificiranimi mutacijami genov, ki kodirajo proteine regulatornih faktorjev komplementa, ali brez njih.

Bolniki v študiji aHUS C08-003A/B so prejeli zdravilo Soliris najmanj 26 tednov. Po zaključenem začetnem 26-tedenskem obdobju zdravljenja je večina bolnikov nadaljevala zdravljenje z zdravilom Soliris in je bila vključena v podaljšek študije. V študiji aHUS C08-003A/B je bilo mediano trajanje zdravljenja z zdravilom Soliris približno 114 tednov (razpon: od 26 do 129 tednov). V preglednici 6 je povzetek rezultatov učinkovitosti za študijo aHUS C08-003A/B.

V študiji aHUS C08-003A/B so podobne učinke zdravljenja z zdravilom Soliris opažali pri bolnikih z identificiranimi mutacijami genov, ki kodirajo proteine regulatornih faktorjev komplementa, ali brez njih. Znižanje aktivnosti terminalnega komplementa so opazili pri vseh bolnikih po začetku zdravljenja z zdravilom Soliris. Vse stopnje ciljev študije učinkovitosti so se izboljšale ali ostale nespremenjene ves čas dveletnega zdravljenja. Vsi bolniki, ki so se klinično pomembno odzvali na zdravljenje, so vzdrževali popoln TMA odgovor. Ko so zdravljenje nadaljevali po 26. tednu, je še šest dodatnih bolnikov doseglo in vzdrževalo popoln TMA odgovor zaradi znižanja serumskega kreatinina. Noben bolnik ob zdravljenju z zdravilom Soliris ni potreboval nove dialize. Ledvično delovanje, ki ga merimo z mediano eGFR, se je izboljšalo med zdravljenjem z zdravilom Soliris.

**Preglednica 6: Izidi učinkovitosti v prospektivnih študijah aHUS C08-002A/B in C08-003A/B**

|                                                                                                                                                          | <b>C08-002A/B</b><br><b>N = 17</b>                       |                                                          | <b>C08-003A/B</b><br><b>N = 20</b>             |                                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                          | pri 26 tednih                                            | pri 2 letih <sup>1</sup>                                 | pri 26 tednih                                  | pri 2 letih <sup>1</sup>                       |
| Normalizacija števila trombocitov<br>Vsi bolniki, n (%)<br>(95-% IZ)<br>Bolniki z nenormalnim izhodiščem, n/n (%)                                        | 14 (82)<br>(57–96)<br>13/15 (87)                         | 15 (88)<br>(64–99)<br>13/15 (87)                         | 18 (90)<br>(68–99)<br>1/3 (33)                 | 18 (90)<br>(68–99)<br>1/3 (33)                 |
| Stanje brez TMA dogodkov, n (%) (95-% IZ)                                                                                                                | 15 (88)<br>(64–99)                                       | 15 (88)<br>(64–99)                                       | 16 (80)<br>(56–94)                             | 19 (95)<br>(75–99)                             |
| Delež intervencij TMA<br>Dnevni delež pred ekulizumabom, mediana (min, maks)<br>Dnevni delež med ekulizumabom, mediana (min, maks)<br><i>p</i> -vrednost | 0,88<br>(0,04; 1,59)<br>0 (0; 0,31)<br><i>p</i> < 0,0001 | 0,88<br>(0,04; 1,59)<br>0 (0; 0,31)<br><i>p</i> < 0,0001 | 0,23<br>(0,05; 1,09)<br>0<br><i>p</i> < 0,0001 | 0,23<br>(0,05; 1,09)<br>0<br><i>p</i> < 0,0001 |
| Izboljšanje CKD za ≥ 1 stopnjo, n (%) (95-% IZ)                                                                                                          | 10 (59)<br>(33–82)                                       | 12 (71)<br>(44–90)                                       | 7 (35)<br>(15–59)                              | 12 (60)<br>(36–81)                             |
| Sprememba eGFR ml/min/1,73 m <sup>2</sup> : mediana (razpon)                                                                                             | 20 (-1; 98)                                              | 28 (3; 82)                                               | 5 (-1; 20)                                     | 11 (-42; 30)                                   |
| Izboljšanje eGFR ≥ 15 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> , n (%) (95-% IZ)                                                                                       | 8 (47)<br>(23–72)                                        | 10 (59)<br>(33–82)                                       | 1 (5)<br>(0–25)                                | 8 (40)<br>(19–64)                              |
| Sprememba hemoglobina > 20 g/l, n (%) (95-% IZ)                                                                                                          | 11 (65)<br>(38–86) <sup>2</sup>                          | 13 (76)<br>(50–93)                                       | 9 (45)<br>(23–68) <sup>3</sup>                 | 13 (65)<br>(41–85)                             |
| Hematološka normalizacija, n (%) (95-% IZ)                                                                                                               | 13 (76)<br>(50–93)                                       | 15 (88)<br>(64–99)                                       | 18 (90)<br>(68–99)                             | 18 (90)<br>(68–99)                             |
| Popoln TMA odgovor, n (%) (95-% IZ)                                                                                                                      | 11 (65)<br>(38–86)                                       | 13 (76)<br>(50–93)                                       | 5 (25)<br>(9–49)                               | 11 (55)<br>(32–77)                             |

<sup>1</sup> Ob koncu zbiranja podatkov (20. aprila 2012).

<sup>2</sup> Študija C08-002: 3 bolniki so prejeli ESA, kar je bilo prekinjeno po začetku zdravljenja z ekulizumabom.

<sup>3</sup> Študija C08-003: 8 bolnikov je prejelo ESA, kar je bilo prekinjeno pri 3 med zdravljenjem z ekulizumabom.

V študijo aHUS C10-004 je bilo vključenih 41 bolnikov, ki so kazali znake trombotične mikroangiopatije (TMA). Da so bolniki izpolnili pogoje za vključitev, so morali imeti število trombocitov manjše od spodnje meje normalnega razpona (LLN - lower limit of normal range), znake hemolize, npr. zvišanje serumske LDH, in serumski kreatinin nad zgornjo mejo normalne vrednosti, brez potrebe po kronični dializi. Mediana starost bolnikov je bila 35 (razpon: od 18 do 80) let. Vsi bolniki, vključeni v študijo aHUS C10-004, so imeli raven ADAMTS-13 nad 5 %. Enainpetdeset odstotkov bolnikov je imelo identificirano mutacijo regulativnega faktorja komplementa ali avtoprotitelo. Vsega skupaj 35 bolnikov je pred ekulizumabom prejelo PE/PI. V preglednici 7 so povzete ključne izhodiščne klinične in z boleznijo povezane značilnosti bolnikov, vključenih v študijo aHUS C10-004.

**Preglednica 7: Izhodiščne značilnosti bolnikov, vključenih v študijo aHUS C10-004**

| Parameter                                                                                                   | Študija aHUS C10-004<br>N = 41 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| čas od diagnoze aHUS do prvega odmerka v okviru študije (mesece), mediana (min, maks)                       | 0,79 (0,03; 311)               |
| čas od trenutne klinične manifestacije TMA do prvega odmerka v okviru študije (mesece), mediana (min, maks) | 0,52 (0,03; 19)                |
| izhodiščno število trombocitov ( $\times 10^9/l$ ), mediana (min, maks)                                     | 125 (16; 332)                  |
| izhodiščna LDH (enot/l), mediana (min, maks)                                                                | 375 (131; 3318)                |
| izhodiščna eGFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ), mediana (min, maks)                                          | 10 (6; 53)                     |

Bolniki v študiji aHUS C10-004 so prejeli zdravilo Soliris najmanj 26 tednov. Po dokončanju začetnega 26-tedenskega obdobja zdravljenja je večina bolnikov izbrala nadaljevanje zdravljenja s kroničnim odmerjanjem.

Po uvedbi zdravila Soliris so opazili zmanjšanje aktivnosti terminalnega komplementa in zvečanje števila trombocitov glede na izhodišče. Zdravilo Soliris je zmanjšalo znake aktivnosti TMA, posredovane s komplementom, kot kaže zvečanje povprečnega števila trombocitov od izhodišča do 26. tedna. V študiji aHUS C10-004 se je povprečno število trombocitov ( $\pm$  SD) zvečalo od  $119 \pm 66 \times 10^9/l$  v izhodišču na  $200 \pm 84 \times 10^9/l$  en teden po začetku zdravljenja; ta učinek je trajal vseh 26 tednov (povprečno število trombocitov ( $\pm$  SD) v 26. tednu:  $252 \pm 70 \times 10^9/l$ ). Delovanje ledvic, merjeno z mediano eGFR, se je med zdravljenjem z zdravilom Soliris izboljšalo. Dvajset od 24 bolnikov, pri katerih je bila v izhodišču potrebna dializa, je lahko med zdravljenjem z zdravilom Soliris dializo prekinilo. V preglednici 8 so povzeti rezultati učinkovitosti za študijo aHUS C10-004.

**Preglednica 8: Izidi učinkovitosti v prospektivni študiji aHUS C10-004**

| Parameter učinkovitosti                                                                                     | Študija aHUS<br>C10-004<br>(N = 41)<br>pri 26 tednih |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| sprememba števila trombocitov do 26. tedna ( $10^9/l$ )                                                     | 111 (-122; 362)                                      |
| hematološka normalizacija, n (%)<br>mediano trajanje hematološke normalizacije, tedni (razpon) <sup>1</sup> | 36 (88)<br>46 (10; 74)                               |
| popoln TMA odgovor, n (%)<br>mediano trajanje popolnega TMA odgovora, tedni (razpon) <sup>1</sup>           | 23 (56)<br>42 (6; 74)                                |
| stanje brez TMA dogodka, n (%)<br>95-% interval zaupanja                                                    | 37 (90)<br>77; 97                                    |
| dnevni delež intervencij TMA, mediana (razpon)<br>pred ekulizumabom<br>ob zdravljenju z ekulizumabom        | 0,63 (0; 1,38)<br>0 (0; 0,58)                        |

<sup>1</sup> Do zaključka zbiranja podatkov (4. septembra 2012) z medianim trajanjem zdravljenja z zdravilom Soliris 50 tednov (razpon: od 13 tednov do 86 tednov).

Dolgotrajnejše zdravljenje z zdravilom Soliris (mediana 52 tednov, razpon od 15 do 126 tednov) je bilo povezano z zvečano pogostnostjo klinično pomembnih izboljšanj pri odraslih bolnikih z aHUS. Ko se je zdravljenje z zdravilom Soliris nadaljevalo več kot 26 tednov, so trije dodatni bolniki (vsega skupaj 63 % bolnikov) dosegli popoln odziv TMA, štirje dodatni bolniki (vsega skupaj 98 % bolnikov) pa so dosegli hematološko normalizacijo. Pri zadnjem ocenjevanju je 25 od 41 bolnikov (61 %) doseglo izboljšanje eGFR za  $\geq 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> od izhodišča.

*Refraktarna generalizirana miastenija gravis*

Podatke, pridobljene pri 139 bolnikih v dveh prospektivnih kontroliranih študijah (študiji C08-001 in ECU-MG-301) in enem odprtem podaljšanem preskušanju (študija ECU-MG-302), so uporabili za oceno učinkovitosti zdravila Soliris za zdravljenje bolnikov z refraktarno gMG.

Študija ECU-MG-301 (REGAIN) je bila 26-tedenska dvojno slepa, randomizirana, s placebom kontrolirana multicentrična študija zdravila Soliris 3. faze pri bolnikih, pri katerih so bile prejšnje terapije neuspešne in so ostali simptomatski. Sto osemnajst (118) od 125 (94 %) bolnikov je dokončalo 26-tedensko obdobje zdravljenja, 117 (94 %) bolnikov pa se je nato vključilo v študijo ECU-MG-302, odprto, multicentrično, dolgoročno podaljšano študijo varnosti in učinkovitosti, v kateri so vsi bolniki prejeli zdravljenje z zdravilom Soliris.

V študiji ECU-MG-301 so bolnike z gMG, ki so imeli pozitiven serološki test za protitelesa proti AChR, klinično uvrstitev po MGFA (*Myasthenia Gravis Foundation of America*; Ameriška fundacija za miastenijo gravis) v skupino II do IV in celotni rezultat MG-ADL  $\geq 6$ , randomizirali bodisi na zdravilo Soliris (n = 62) bodisi na placebo (n = 63). Vsi bolniki, vključeni v preskušanje, so bili bolniki z refraktarno gMG in so izpolnjevali naslednja vnaprej opredeljena merila:

1) Neuspešno zdravljenje, ki je trajalo vsaj eno leto, z 2 ali več imunosupresivnimi zdravili (bodisi v kombinaciji bodisi kot monoterapija), t.j., bolniki so imeli še naprej težave pri aktivnostih vsakdanjega življenja kljub imunosupresivnim zdravilom

**ALI**

2) vsaj ena imunosupresivna terapija je bila neuspešna, bolnik je potreboval kronično izmenjavo plazme ali i.v. Ig za obvladovanje simptomov, t.j., bolniki so redno potrebovali izmenjavo plazme ali i.v. Ig za blaženje šibkosti mišic vsaj vsake 3 mesece v predhodnih 12 mesecih.

Bolniki so bili cepljeni proti meningokoku pred začetkom zdravljenja z zdravilom Soliris ali pa so prejeli profilaktično zdravljenje z ustreznimi antibiotiki do 2 tedna po cepljenju. V študijah ECU-MG-301 in ECU-MG-302 je bil odmerek zdravila Soliris pri odraslih bolnikih z refraktarno gMG 900 mg vsakih  $7 \pm 2$  dni prve 4 tedne, sledil je odmerek 1200 mg v 5. tednu  $\pm 2$  dni, nato 1200 mg vsakih  $14 \pm 2$  dni do konca študije. Zdravilo Soliris so dajali v obliki intravenske infuzije, ki je trajala 35 minut.

Preglednica 9 kaže izhodiščne značilnosti bolnikov z refraktarno gMG, vključenih v študijo ECU-MG-301.

**Preglednica 9: Demografske in druge značilnosti bolnikov v študiji ECU-MG-301**

|                                                                                      | <b>Soliris (n = 62)</b> | <b>Placebo (n = 63)</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|
| <b>Starost ob diagnozi MG (leta), povprečje (min, maks)</b>                          | 38,0 (5,9; 70,8)        | 38,1 (7,7; 78,0)        |
| <b>Ženske, n (%)</b>                                                                 | 41 (66,1)               | 41 (65,1)               |
| <b>Trajanje MG (leta), povprečje (min, maks)</b>                                     | 9,9 (1,3; 29,7)         | 9,2 (1,0; 33,8)         |
| <b>Izhodiščni rezultat lestvice MG-ADL</b>                                           |                         |                         |
| povprečje (SD)                                                                       | 10,5 (3,06)             | 9,9 (2,58)              |
| mediana                                                                              | 10,0                    | 9,0                     |
| <b>Izhodiščni rezultat lestvice QMG</b>                                              |                         |                         |
| povprečje (SD)                                                                       | 17,3 (5,10)             | 16,9 (5,56)             |
| mediana                                                                              | 17,0                    | 16,0                    |
| <b><math>\geq 3</math> predhodna imunosupresivna zdravljenja* od diagnoze, n (%)</b> | 31 (50,0)               | 34 (54,0)               |
| <b>Število bolnikov s predhodnimi eksacerbacijami od diagnoze, n (%)</b>             | 46 (74,2)               | 52 (82,5)               |
| <b>Število bolnikov s predhodno krizo MG od diagnoze, n (%)</b>                      | 13 (21,0)               | 10 (15,9)               |
| <b>Kakršna koli predhodna ventilacijska podpora od diagnoze, n (%)</b>               | 15 (24,2)               | 14 (22,2)               |
| <b>Kakršna koli predhodna intubacija od diagnoze (skupina V MGFA), n (%)</b>         | 11 (17,7)               | 9 (14,3)                |

\* Imunosupresivna zdravila so med drugim vključevala tudi kortikosteroide, azatioprin, mikofenolat, metotreksat, ciklosporin, takrolimus ali ciklofosfamid.

Primarni opazovani dogodek za študijo ECU-MG-301 je bila sprememba celotnega rezultata MG profila aktivnosti vsakdanjega življenja (MG-ADL – merilo izida, o katerem poroča bolnik, validirano pri gMG) od izhodišča do 26. tedna. Primarna analiza MG-ADL je bila analiza najslabšega ranga (Worst-Rank) ANCOVA s srednjim rangom 56,6 za zdravilo Soliris in 68,3 za placebo na podlagi 125 bolnikov, vključenih v študijo ( $p = 0,0698$ ).

Ključni sekundarni opazovani dogodek je bila sprememba celotnega rezultata kvantitativnega sistema za ocenjevanje MG (QMG - Quantitative MG Scoring System – merilo izida, o katerem poroča zdravnik, validirano pri gMG) od izhodišča do 26. tedna. Primarna analiza QMG je bila Worst-Rank ANCOVA s povprečnim rangom 54,7 za zdravilo Soliris in 70,7 za placebo na podlagi 125 bolnikov, vključenih v študijo ( $p = 0,0129$ ).

Izidi učinkovitosti za analize vnaprej opredeljenih ponovljenih meritev primarnih in sekundarnih opazovanih dogodkov so v preglednici 10.

**Preglednica 10: Sprememba izidov učinkovitosti od izhodišča do 26. tedna v študiji ECU-MG-301**

| Končna stanja učinkovitosti: sprememba celotnega rezultata od izhodišča do 26. tedna | Soliris (n = 62) (SEM) | Placebo (n = 63) (SEM) | Sprememba pri zdravlilu Soliris v primerjavi s placebom – povprečna razlika z metodo najmanjših kvadratov (95-% IZ) | Vrednost p (z uporabo analize ponovljenih meritev) |
|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| MG-ADL                                                                               | -4,2 (0,49)            | -2,3 (0,48)            | -1,9<br>(-3,3; -0,6)                                                                                                | 0,0058                                             |
| QMG                                                                                  | -4,6 (0,60)            | -1,6 (0,59)            | -3,0<br>(-4,6; -1,3)                                                                                                | 0,0006                                             |
| MGC                                                                                  | -8,1 (0,96)            | -4,8 (0,94)            | -3,4<br>(-6,0; -0,7)                                                                                                | 0,0134                                             |
| MG-QoL-15                                                                            | -12,6 (1,52)           | -5,4 (1,49)            | -7,2<br>(-11,5; -3,0)                                                                                               | 0,0010                                             |

SEM = standardna napaka povprečja (standard error of mean); IZ = interval zaupanja; MGC = sestavljena miastenija gravis (Myasthenia Gravis Composite); MG-QoL-15 = kakovost življenja pri miasteniji gravis (Myasthenia Gravis Quality of Life 15).

V študiji ECU-MG-301 je bil bolnik, ki se je klinično odzval na zdravljenje, kar zadeva celotni rezultat MG-ADL, opredeljen kot tisti, ki je imel izboljšanje za vsaj 3 točke. Delež bolnikov, ki se je v 26. tednu klinično odzval na zdravljenje brez rešilnega zdravljenja, je bil pri zdravlilu Soliris 59,7 %, pri placebu pa 39,7 % ( $p = 0,0229$ ).

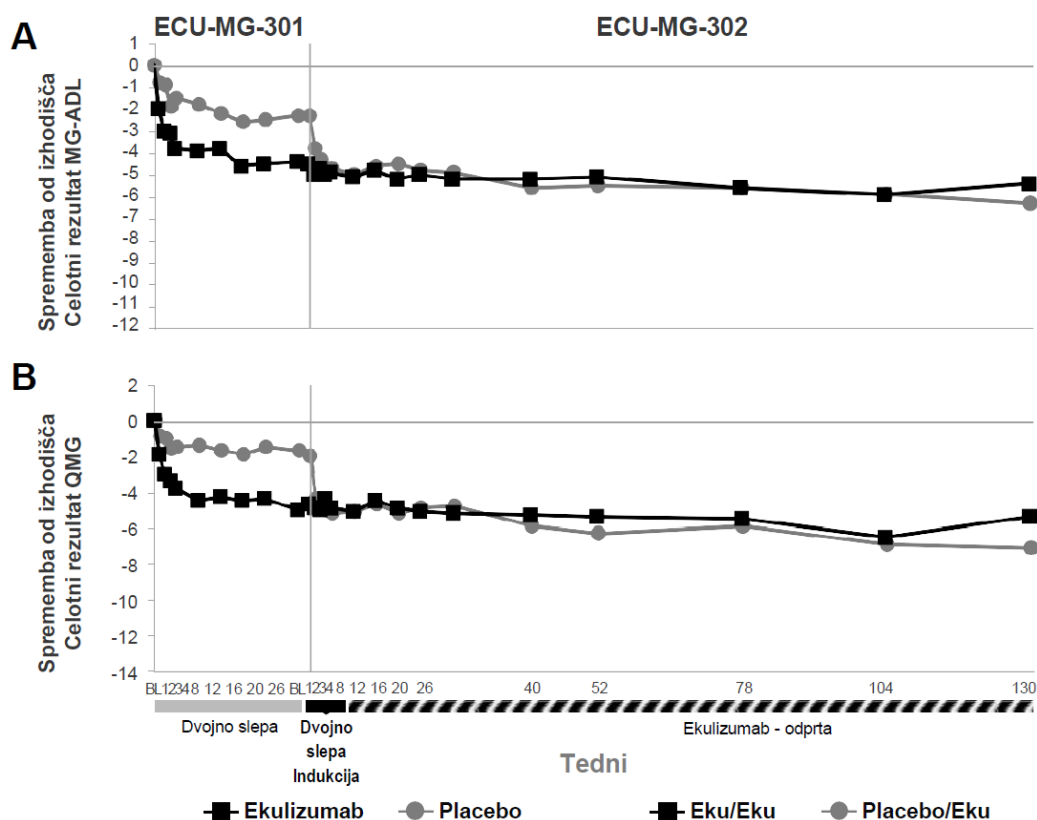
V študiji ECU-MG-301 je bil bolnik, ki se je klinično odzval na zdravljenje, kar zadeva celotni rezultat QMG, opredeljen kot bolnik z izboljšanjem za vsaj 5 točk. Delež bolnikov, ki se je v 26. tednu klinično odzval na zdravljenje brez rešilnega zdravljenja, je bil pri zdravlilu Soliris 45,2 %, pri placebu pa 19 % ( $p = 0,0018$ ).

Preglednica 11 kaže pregled bolnikov, ki so poročali o kliničnem poslabšanju, in bolnikov, ki so potrebovali rešilno zdravljenje v teh 26 tednih.

**Preglednica 11: Klinično poslabšanje in rešilno zdravljenje v študiji ECU-MG-301**

| Spremenljivka                                                    | Statistika | Placebo (N = 63) | Soliris (N = 62) |
|------------------------------------------------------------------|------------|------------------|------------------|
| Celotno število bolnikov, ki so poročali o kliničnem poslabšanju | n (%)      | 15 (23,8)        | 6 (9,7)          |
| Celotno število bolnikov, ki so potrebovali rešilno zdravljenje  | n (%)      | 12 (19,0)        | 6 (9,7)          |

Od 125 bolnikov, vključenih v študijo ECU-MG-301, je bilo 117 bolnikov pozneje vključenih v dolgoročno podaljšano študijo (študija ECU-MG-302), v kateri so vsi prejeli zdravilo Soliris. Bolniki, ki so se predhodno zdravili z zdravlilom Soliris v študiji ECU-MG-301, so še naprej kazali trajen učinek zdravlila Soliris na vse parametre (MG-ADL, QMG, MGC in MG-QoL15) dodatnih 130 tednov zdravljenja z ekulizumabom v študiji ECU-MG-302. Pri bolnikih, ki so prejeli placebo v študiji ECU-MG-301 (skupina s placebom/ekulizumabom študije ECU-MG-302), je izboljšanje nastopilo po začetku zdravljenja z ekulizumabom in je trajalo več kot 130 tednov v študiji ECU-MG-302. Slika 1 kaže spremembo tako MG-ADL (A) kot QMG (B) od izhodišča po 26 tednih zdravljenja v študiji ECU-MG-301 in po 130 tednih zdravljenja ( $n = 80$  bolnikov) v študiji ECU-MG-302.



**Slika 1: Povprečne spremembe MG-ADL (1A) in QMG (1B) od izhodišča v študijah ECU-MG-301 in ECU-MG-302**

V študiji ECU-MG-302 so imeli zdravniki možnost, da prilagodijo osnovna imunosupresivna zdravljenja. V teh razmerah je 65,0 % bolnikov zmanjšalo svoj dnevni odmerek vsaj enega imunosupresivnega zdravila (IST – immunosuppressant therapy); 43,6 % bolnikov je prenehalo jemati dotedanji IST. Najpogostejši razlog za spremembo zdravljenja z IST je bilo izboljšanje simptomov MG.

V kliničnih preskušanjih so z zdravilom Soliris zdravili dvaindvajset (22) (17,6 %) starejših bolnikov z refraktarno gMG (starost > 65 let). Znatnih razlik v varnosti in učinkovitosti, povezanih s starostjo, ni bilo.

#### *Specifična oblika nevromielitisa vidnega živca*

Za ocenjevanje učinkovitosti in varnosti zdravila Soliris pri zdravljenju bolnikov z NMOSD so uporabili podatke 143 bolnikov v eni kontrolirani študiji (študija ECU-NMO-301) in 119 bolnikov, ki so nadaljevali v enem odprtem podaljšanem preskušanju (študija ECU-NMO-302).

Študija ECU-NMO-301 je bila dvojno slepa, randomizirana, s placebom kontrolirana, multicentrična študija 3. faze zdravila Soliris pri bolnikih z NMOSD.

V študiji ECU-NMO-301 so bolnike z NMOSD s pozitivnim serološkim testom za protitelesa proti AQP4, anamnezo vsaj 2 recidivov v zadnjih 12 mesecih ali 3 recidivov v zadnjih 24 mesecih z vsaj enim recidivom v 12 mesecih pred presejanjem in rezultatom razširjene lestvice stanja invalidnosti (EDSS - Expanded Disability Status Scale)  $\leq 7$ , randomizirali v razmerju 2:1, bodisi na zdravilo Soliris (n = 96) ali placebo (n = 47). Bolnikom so dovolili, da so med študijo prejeli osnovne imunosupresivne terapije v stabilnih odmerkih, izključena sta bila rituksimab in mitoksantron.

Bolniki so prejeli bodisi cepljenje proti meningokokom vsaj 2 tedna pred začetkom zdravljenja z zdravilom Soliris bodisi profilaktično zdravljenje z ustreznimi antibiotiki do 2 tedna po cepljenju. V kliničnem razvojnem programu ekulizumaba za NMOSD je bil odmerek zdravila Soliris pri odraslih

bolnikov z NMOSD 900 mg vsakih  $7 \pm 2$  dni 4 tedne, sledil mu je odmerek 1200 mg v 5. tednu  $\pm 2$  dni, nato 1200 mg vsakih  $14 \pm 2$  dni do konca študije. Zdravilo Soliris so dajali v obliki intravenske infuzije, ki je trajala 35 minut.

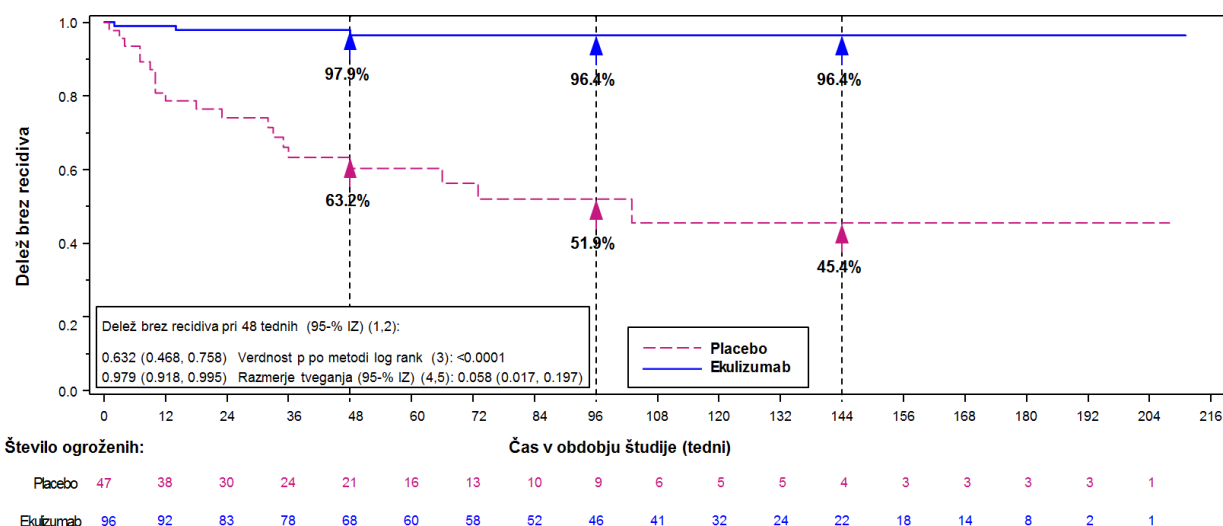
Večina (90,9 %) bolnikov je bila ženskega spola. Približno pol jih je bilo belcev (49,0 %). Mediana starost v času prvega odmerka zdravila v kliničnem preskušanju je bila 45 let.

**Preglednica 12: Anamneza bolezni in osnovne značilnosti bolnikov v študiji ECU-NMO-301**

| Spremenljivka                                                                                        | Statistični parameter | Placebo (N = 47) | Ekulizumab (N = 96) | Skupaj (N = 143) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------|---------------------|------------------|
| <b>Anamneza NMOSD</b>                                                                                |                       |                  |                     |                  |
| Starost pri prvem kliničnem pojavljanju NMOSD (leta)                                                 | povprečje (SD)        | 38,5 (14,98)     | 35,8 (14,03)        | 36,6 (14,35)     |
|                                                                                                      | mediana               | 38,0             | 35,5                | 36,0             |
|                                                                                                      | min, maks             | 12; 73           | 5; 66               | 5; 73            |
| Čas od prvega kliničnega pojavljanja NMOSD do prvega odmerka zdravila v kliničnem preskušanju (leta) | povprečje (SD)        | 6,601 (6,5863)   | 8,156 (8,5792)      | 7,645 (7,9894)   |
|                                                                                                      | mediana               | 3,760            | 5,030               | 4,800            |
|                                                                                                      | min, maks             | 0,51; 29,10      | 0,41; 44,85         | 0,41; 44,85      |
| Anamnestična pogostnost recidivov, preračunana na eno leto, v 24 mesecih pred presejanjem            | povprečje (SD)        | 2,07 (1,037)     | 1,94 (0,896)        | 1,99 (0,943)     |
|                                                                                                      | mediana               | 1,92             | 1,85                | 1,92             |
|                                                                                                      | min, maks             | 1,0; 6,4         | 1,0; 5,7            | 1,0; 6,4         |
| <b>Osnovne značilnosti</b>                                                                           |                       |                  |                     |                  |
| Izhodiščni rezultat EDSS                                                                             | povprečje (SD)        | 4,26 (1,510)     | 4,15 (1,646)        | 4,18 (1,598)     |
|                                                                                                      | mediana               | 4,00             | 4,00                | 4,00             |
|                                                                                                      | min, maks             | 1,0; 6,5         | 1,0; 7,0            | 1,0; 7,0         |
| Brez uporabe IST v izhodišču                                                                         | n (%)                 | 13 (27,7)        | 21 (21,9)           | 34 (23,8)        |

Okrajšave: ARR = pogostnost recidiva po strokovni presoji (*adjudicated relapse rate*); EDSS = razširjena lestvica stanja invalidnosti (*Expanded Disability Status Scale*); IST = imunosupresivna terapija; maks = maksimum; min = minimum; NMOSD = specifična oblika nevromielitisa vidnega živca; SD = standardna deviacija.

Primarni opazovani dogodek za študijo ECU-NMO-301 je bil čas do prvega recidiva med preskušanjem po presoji zaslepljenega neodvisnega odbora. Značilen vpliv na čas do prvega recidiva med preskušanjem po presoji strokovnega odbora so opazili za ekulizumab v primerjavi s placebom (relativno zmanjšanje tveganja 94 %; razmerje tveganja 0,058;  $p < 0,0001$ ) (slika 2). Bolniki, zdravljeni z zdravilom Soliris, so imeli podobno izboljšanje v času do prvega recidiva med preskušanjem po presoji strokovnega odbora bodisi s sočasnim zdravljenjem z IST bodisi brez njega.



**Slika 2: Ocene preživetja po Kaplan-Meierju za čas do prvega recidiva med preskušanjem po strokovni presoji v študiji ECU-NMO-301 - celotni nabor za analizo**

Opomba: podatke bolnikov, ki niso imeli recidiva med preskušanjem po strokovni presoji, so na koncu obdobja študije cenzurirali.

Stratificirane analize temeljijo na štirih plasteh randomizacije:

(i) nizka EDSS ob randomizaciji ( $\leq 2,0$ ), (ii) visoka EDSS ( $> 2,5$  do  $\leq 7$ ) in brez zdravljenja kadarkoli pred randomizacijo, (iii) visoka EDSS (od  $> 2,5$  do  $\leq 7$ ) in nadaljevanje iste/istih IST od zadnjega recidiva ob randomizaciji, (iv) visoka EDSS (od  $> 2,5$  do  $\leq 7$ ) in spremembe (ene ali več) IST od zadnjega recidiva ob randomizaciji.

1 Na podlagi Kaplan-Meierjeve metode 'product limit'.

2 Na podlagi komplementarne transformacije log-log.

3 Na podlagi stratificiranega testa log-rank.

4 Na podlagi stratificiranega Coxovega modela proporcionalnih tveganj.

5 Waldov interval zaupanja.

Okrajšave: IZ = interval zaupanja; EDSS = razširjena lestvica stanja invalidnosti (*Expanded Disability Status Scale*); IST = imunosupresivna terapija.

Razmerje pogostnosti recidivov, preračunane na eno leto (ARR - annualized relapse rate), med preskušanjem po strokovni presoji (95-% IZ) za ekulizumab v primerjavi s placebom je bilo 0,045 (0,013; 0,151), kar predstavlja 95,5-odstotno relativno zmanjšanje ARR med preskušanjem po strokovni presoji za bolnike, zdravljeni z ekulizumabom, v primerjavi s placebom ( $p < 0,0001$ ) (preglednica 13).

**Preglednica 13: Pogostnost recidivov, preračunana na eno leto, med preskušanjem po strokovni presoji v študiji ECU-NMO-301 – celotni nabor za analizo**

| Spremenljivka                                    | Statistični parameter                     | Placebo<br>(N = 47) | Ekulizumab<br>(N = 96) |
|--------------------------------------------------|-------------------------------------------|---------------------|------------------------|
| Skupno število recidivov                         | vsota                                     | 21                  | 3                      |
| Skupno število bolnikovih let v času študije     | n                                         | 52,41               | 171,32                 |
| Popravljen ARR <sup>a</sup> po strokovni presoji | pogostnost                                | 0,350               | 0,016                  |
|                                                  | 95-% IZ                                   | 0,199; 0,616        | 0,005; 0,050           |
| Učinek zdravljenja <sup>a</sup>                  | razmerje pogostnosti (ekulizumab/placebo) | ...                 | 0,045                  |
|                                                  | 95-% IZ                                   | ...                 | 0,013; 0,151           |
|                                                  | vrednost p                                | ...                 | < 0,0001               |

<sup>a</sup> Na podlagi Poissonove regresije, popravljen za plasti randomizacije in anamnestične ARR v 24 mesecih pred presejanjem.

Okrajšave: ARR = pogostnost recidiva, preračunana na eno leto (*annualized relapse rate*); IZ = interval zaupanja.

V primerjavi z bolniki, zdravljenimi s placebom, so imeli bolniki, zdravljeni z zdravilom Soliris, zmanjšano pogostnost, preračunano na eno leto, hospitalizacij (0,04 za zdravilo Soliris proti 0,31 za placebo), intravenskih aplikacij kortikosteroidov za zdravljenje akutnih recidivov (0,07 za zdravilo Soliris proti 0,42 za placebo) in zdravljenj z izmenjavo plazme (0,02 za zdravilo Soliris proti 0,19 za placebo).

Porazdelitev sprememb od izhodišča do konca študije v drugih sekundarnih opazovanih dogodkih je dajala prednost zdravljenju z ekulizumabom pred placebom v vseh merilih nevrološke invalidnosti (rezultat EDSS [ $p = 0,0597$ ] in mRS [nominalna  $p = 0,0154$ ]), funkcionalna invalidnost (HAI [nominalna  $p = 0,0002$ ]) in kakovost življenja (EQ-5D VAS [nominalna  $p = 0,0309$ ] in indeks EQ-5D [nominalna  $p = 0,0077$ ]).

Končna analiza študije ECU-NMO-302 nazorno prikazuje statistično značilno in klinično pomembno zmanjšanje ARR med preskušanjem (ki ga je ugotovil lečeči zdravnik) med zdravljenjem z ekulizumabom na podlagi mediane (min, maks) spremembe (-1,825 [-6,38; 1,02],  $p < 0,0001$ ) od anamnestične ARR (24 mesecev pred presejanjem v študiji ECU-NMO-301).

V študiji ECU-NMO-302 so imeli zdravniki možnost, da prilagodijo osnovna imunosupresivna zdravljenja. V teh razmerah je bila najpogostejša sprememba imunosupresivnega zdravljenja zmanjšanje odmerka imunosupresivnega zdravila, kar se je zgodilo pri 21,0 % bolnikov. 15,1 % bolnikov je prenehalo jemati dotedanji IST.

Zdravila Soliris (ekulizumaba) niso raziskovali za zdravljenje akutnih recidivov pri bolnikih z NMOSD.

#### Pediatrična populacija

##### *Paroksizmalna nočna hemoglobinurija*

V študiji M07-005 je bilo z zdravilom Soliris skupaj zdravljenih 7 pediatričnih bolnikov s PNH, z mediano telesne mase 57,2 kg (razpon od 48,6 do 69,8 kg) in starih od 11 do 17 let (mediana starosti: 15,6 let).

Zdravljenje z ekulizumabom ob predlaganem režimu odmerjanja pri pediatričnih bolnikih je bilo povezano z zmanjšanjem intravaskularne hemolize, kar je bilo izmerjeno z nivojem serumskega LDH. Posledica zdravljenja je bilo tudi občutno zmanjšanje ali odsotnost potrebe po transfuziji krvi in trend proti celokupnemu izboljšanju splošnega stanja. Učinkovitost zdravljenja z ekulizumabom pri pediatričnih bolnikih s PNH se zdi skladna s tisto, ki so jo opazovali pri odraslih bolnikih s PNH, ki so bili vključeni v ključne študije PNH (C04-001 in C04-002) (preglednici 3 in 14).

**Preglednica 14: Izidi učinkovitosti v pediatrični študiji PNH M07-005**

|                                                                                              | Povprečje (SD)   | P – vrednost               |              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|----------------------------|--------------|
|                                                                                              |                  | Wilcoxonov predznačen rang | Parni t-test |
| Sprememba vrednosti LDH od izhodišča ob 12. tednu (enot/l)                                   | -771 (914)       | 0,0156                     | 0,0336       |
| Površina pod krivuljo LDH (enot/l x dan)                                                     | -60 634 (72 916) | 0,0156                     | 0,0350       |
| Sprememba prostega plazemskega hemoglobina od izhodišča ob 12. tednu (mg/dl)                 | -10,3 (21,13)    | 0,2188                     | 0,1232       |
| Sprememba velikosti klona tip III RBC od izhodišča (odstotek aberantnih celic)               | 1,80 (358,1)     |                            |              |
| Sprememba na lestvici »PedsQL™4.0 Generic Core« od izhodišča ob 12. tednu (bolniki)          | 10,5 (6,66)      | 0,1250                     | 0,0256       |
| Sprememba na lestvici »PedsQL™4.0 Generic Core« od izhodišča ob 12. tednu (starši)           | 11,3 (8,5)       | 0,2500                     | 0,0737       |
| Sprememba na lestvici »PedsQL™ Multidimensional Fatigue« od izhodišča ob 12. tednu (bolniki) | 0,8 (21,39)      | 0,6250                     | 0,4687       |
| Sprememba na lestvici »PedsQL™ Multidimensional Fatigue« od izhodišča ob 12. tednu (starši)  | 5,5 (0,71)       | 0,5000                     | 0,0289       |

*Atipični hemolitično uremični sindrom*

V študiji aHUS C09-001r je bilo skupaj zdravljenih 15 pediatričnih bolnikov (starih od 2 meseca do 12 let) z zdravilom Soliris. Sedemindeset odstotkov bolnikov je imelo potrjeno mutacijo regulatornega faktorja komplementa ali avtoprotitelo. Mediana časa od diagnoze aHUS do prvega odmerka zdravila Soliris je bila 14 mesecev (razpon < 1 mesec, 110 mesecev). Mediana časa od nedavne manifestacije trombotične mikroangiopatije do prvega odmerka zdravila Soliris je bila 1 mesec (razpon < 1 mesec do 16 mesecev). Mediana trajanja zdravljenja z zdravilom Soliris je bila 16 tednov (razpon od 4 do 70 tednov) v skupini otrok, starih manj kot 2 leti (n = 5), in 31 tednov (razpon od 19 do 63 tednov) v skupini otrok, starih od 2 do največ 12 let (n = 10).

V celoti so bili rezultati učinkovitosti za te otroke konsistentni s tistimi, ki so jih opazovali pri bolnikih, ki so bili vključeni v ključne študije za aHUS, C08-002 in C08-003 (preglednica 6). Noben pediatrični bolnik ni potreboval nove dialize med zdravljenjem z zdravilom Soliris.

**Preglednica 15: Izidi učinkovitosti za pediatrične bolnike, vključene v študijo aHUS C09-001r**

| Parameter učinkovitosti                                                                              | < 2 leti<br>(n = 5)      | od 2 do < 12 let<br>(n = 10)   | < 12 let<br>(n = 15)     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------------|--------------------------|
| Bolniki z normalizacijo števila trombocitov, n (%)                                                   | 4 (80)                   | 10 (100)                       | 14 (93)                  |
| Popoln TMA odgovor, n (%)                                                                            | 2 (40)                   | 5 (50)                         | 7 (50)                   |
| Dnevni delež intervencij TMA, mediana (razpon)<br>pred ekulizumabom<br>ob zdravljenju z ekulizumabom | 1 (0, 2)<br>< 1 (0, < 1) | < 1 (0,07; 1,46)<br>0 (0, < 1) | < 1 (0, 2)<br>0 (0, < 1) |
| Bolniki z izboljšanjem eGFR<br>≥ 15 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> , n (%)                               | 2 (40)                   | 6 (60)                         | 8 (53)                   |

Pri pediatričnih bolnikih s krajšim trajanjem nedavne resne manifestacije trombotične mikroangiopatije (TMA) pred ekulizumabom je prišlo ob zdravljenju z ekulizumabom do nadzora TMA in izboljšanja ledvične funkcije (preglednica 15).

Pri pediatričnih bolnikih z daljšim trajanjem nedavne resne klinične manifestacije trombotične mikroangiopatije (TMA) pred ekulizumabom je prišlo ob zdravljenju z ekulizumabom do nadzora TMA. Vendar pa zaradi predhodno nastale ireverzibilne okvare ledvic ni prišlo do sprememb ledvične funkcije (preglednica 16).

**Preglednica 16: Rezultati učinkovitosti pri pediatričnih bolnikih v študiji C09-001r glede na trajanje nedavne resne klinične manifestacije trombotične mikroangiopatije (TMA)**

|                                                       | Trajanje nedavne resne klinične manifestacije TMA |                         |
|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-------------------------|
|                                                       | < 2 meseca<br>N = 10 (%)                          | > 2 meseca<br>N = 5 (%) |
| Normalizacija števila trombocitov                     | 9 (90)                                            | 5 (100)                 |
| Stanje brez dogodka TMA                               | 8 (80)                                            | 3 (60)                  |
| Popoln odgovor TMA                                    | 7 (70)                                            | 0                       |
| Izboljšanje eGFR $\geq 15$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> | 7 (70)                                            | 0*                      |

\*En bolnik je dosegel izboljšanje eGFR po transplantaciji ledvice

Zdravilo Soliris v študiji aHUS C10-003 je prejelo vsega skupaj 22 pediatričnih in mladostniških bolnikov (starih od 5 mesecev do 17 let).

V študiji C10-003 so morali bolniki, ki so bili vključeni v študijo, imeti število trombocitov < od spodnje meje normalnega razpona (LLN), znake hemolize, npr. zvišanje serumske LDH nad zgornjo mejo normalne vrednosti in raven serumskega kreatinina  $\geq 97$  percentilov za starost, brez potrebe po kronični dializi. Mediana starost bolnikov je bila 6,5 let (razpon: od 5 mesecev do 17 let). Bolniki, vključeni v študijo aHUS C10-003, so imeli raven ADAMTS-13 nad 5 %. Petdeset odstotkov bolnikov je imelo identificirano mutacijo regulativnega faktorja komplementa ali avtoprotitelo. Vsega skupaj 10 bolnikov je pred ekulizumabom prejelo PE/PI. V preglednici 17 so povzete ključne izhodiščne klinične in z boleznijo povezane značilnosti bolnikov, vključenih v študijo aHUS C10-003.

**Preglednica 17: Izhodiščne značilnosti pediatričnih in mladostniških bolnikov, vključenih v študijo aHUS C10-003**

| Parameter                                                                                                   | od 1 mesec do < 12 let<br>(N = 18) | vsi bolniki<br>(N = 22) |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|-------------------------|
| čas od diagnoze aHUS do prvega odmerka v okviru študije (mesece), mediana (min, maks)                       | 0,51 (0,03; 58)                    | 0,56 (0,03; 191)        |
| čas od trenutne klinične manifestacije TMA do prvega odmerka v okviru študije (mesece), mediana (min, maks) | 0,23 (0,03; 4)                     | 0,20 (0,03; 4)          |
| izhodiščno število trombocitov ( $\times 10^9/l$ ), mediana (min, maks)                                     | 110 (19; 146)                      | 91 (19; 146)            |
| izhodiščna LDH (enot/l), mediana (min, maks)                                                                | 1510 (282; 7164)                   | 1244 (282; 7164)        |
| izhodiščna eGFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ), mediana (min, maks)                                          | 22 (10; 105)                       | 22 (10; 105)            |

Bolniki v študiji aHUS C10-0043 so prejeli zdravilo Soliris najmanj 26 tednov. Po dokončanju začetnega 26-tedenskega obdobja zdravljenja je večina bolnikov izbrala nadaljevanje zdravljenja s kroničnim odmerjanjem. Po uvedbi zdravila Soliris so pri vseh bolnikih opazili zmanjšanje aktivnosti terminalnega komplementa. Zdravilo Soliris je zmanjšalo znake aktivnosti TMA, posredovane s

komplementom, kot kaže zvečanje povprečnega števila trombocitov od izhodišča do 26. tedna. Povprečno število trombocitov ( $\pm$  SD) se je zvečalo od  $88 \pm 42 \times 10^9/l$  v izhodišču na  $281 \pm 123 \times 10^9/l$  en teden po začetku zdravljenja; ta učinek je trajal vseh 26 tednov (povprečno število trombocitov ( $\pm$  SD) v 26. tednu:  $293 \pm 106 \times 10^9/l$ ). Delovanje ledvic, merjeno z eGFR, se je med zdravljenjem z zdravilom Soliris izboljšalo. Devet od 11 bolnikov, pri katerih je bila v izhodišču potrebna dializa, po 15. dnevu študije zdravljenja z ekulizumabom dialize ni več potrebovalo. Odziv je bil podoben pri vseh starostih od 5 mesecev do 17 let starosti. V študiji aHUS C10-003 so bili odzivi na zdravilo Soliris podobni pri bolnikih z identificiranimi mutacijami v genih, ki kodirajo beljakovine regulativnega faktorja komplementa ali avtoprotiteles na faktor H, in pri tistih brez njih. V preglednici 18 so povzeti rezultati učinkovitosti za študijo aHUS C10-003.

**Preglednica 18: Izidi učinkovitosti v prospektivni študiji aHUS C10-003**

| Parameter učinkovitosti                                                                | od 1 mesec do < 12 let<br>(N = 18)<br>pri 26 tednih | vsi bolniki<br>(N = 22)<br>pri 26 tednih |
|----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|------------------------------------------|
| popolna hematološka normalizacija, n (%)                                               | 14 (78)                                             | 18 (82)                                  |
| mediano trajanje popolne hematološke normalizacije, tedni (razpon) <sup>1</sup>        | 35 (13, 78)                                         | 35 (13, 78)                              |
| popoln TMA odgovor, n (%)                                                              | 11 (61)                                             | 14 (64)                                  |
| mediano trajanje popolnega TMA odgovora, tedni (razpon) <sup>1</sup>                   | 40 (13, 78)                                         | 37 (13, 78)                              |
| stanje brez TMA dogodka, n (%)                                                         | 17 (94)                                             | 21 (96)                                  |
| 95-% interval zaupanja                                                                 | NA                                                  | 77; 99                                   |
| dnevni delež intervencij TMA, mediana (razpon)                                         |                                                     |                                          |
| pred zdravljenjem z ekulizumabom, mediana                                              | NA                                                  | 0,4 (0; 1,7)                             |
| ob zdravljenju z ekulizumabom, mediana                                                 | NA                                                  | 0 (0; 1,01)                              |
| izboljšanje eGFR $\geq 15$ ml/min/1,73•m <sup>2</sup> , n (%)                          | 16 (89)                                             | 19 (86)                                  |
| sprememba eGFR ( $\geq 15$ ml/min/1,73•m <sup>2</sup> ) po 26 tednih, mediana (razpon) | 64 (0,146)                                          | 58 (0; 146)                              |
| izboljšanje CKD za $\geq 1$ stadij, n (%)                                              | 14/16 (88)                                          | 17/20 (85)                               |
| stanje brez dogodka PE/PI, n (%)                                                       | 16 (89)                                             | 20 (91)                                  |
| stanje brez dogodka nove dialize, n (%)                                                | 18 (100)                                            | 22 (100)                                 |
| 95-% interval zaupanja                                                                 | NA                                                  | 85; 100                                  |

<sup>1</sup> Ob koncu zbiranja podatkov (12. oktober 2012), mediano trajanje zdravljenja z zdravilom Soliris je bilo 44 tednov (razpon: 1 odmerek do 88 tednov).

Dolgotrajnejše zdravljenje z zdravilom Soliris (mediana 55 tednov, razpon od 1 dne do 107 tednov) je bilo povezano z zvečano pogostnostjo klinično pomembnih izboljšanj pri pediatričnih in mladostniških bolnikih z aHUS. Ko se je zdravljenje z zdravilom Soliris nadaljevalo več kot 26 tednov, je en dodaten bolnik (vsega skupaj 68 % bolnikov) dosegel popoln odziv TMA, dva dodatna bolnika (vsega skupaj 91 % bolnikov) pa sta dosegla hematološko normalizacijo. Pri zadnjem ocenjevanju je 19 od 22 bolnikov (86 %) doseglo izboljšanje eGFR za  $\geq 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> od izhodišča. Noben bolnik, ki je prejemal zdravilo Soliris, ni potreboval dialize na novo.

## Refraktarna generalizirana miastenija gravis

V študiji ECU-MG-303 je zdravilo Soliris prejelo skupno 11 pediatričnih bolnikov z refraktarno gMG. Mediana (razpon) telesne mase zdravljenih bolnikov je bila 59,7 kg (od 37,2 kg do 91,2 kg) ob izhodišču, mediana (razpon) starosti pa 15 let (od 12 let do 17 let) ob presejanju. Vsi bolniki, vključeni v študijo, so bili bolniki z refraktarno gMG, pri katerih je bilo prisotno eno ali več od naslednjega:

1. Neuspešno zdravljenje  $\geq 1$  leto z vsaj 1 IST, opredeljeno kot: (i) vztrajna šibkost z oviranostjo vsakodnevnih dejavnosti ali (ii) poslabšanje miastenije gravis in/ali kriza med zdravljenjem ali (iii) neprenašanje IST zaradi neželenih učinkov ali sočasnih bolezni.
2. Potrebno vzdrževalno zdravljenje s PE ali i.v. Ig za obvladovanje simptomov (tj. bolniki, ki potrebujejo redno PE ali i.v. Ig za obvladovanje mišične oslabelosti vsaj vsake 3 mesece v zadnjih 12 mesecih pred presejanjem).

Osnovne značilnosti pediatričnih bolnikov z refraktarno gMG, vključenih v študijo ECU-MG-303, so opisane v preglednici 19.

**Preglednica 19: Demografski podatki in značilnosti bolnikov v študiji ECU-MG-303**

|                                                                                  | Ekulizumab (n = 11)                   |                                 |
|----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------|
| Ženske                                                                           | n (%)                                 | 9 (81,8 %)                      |
| Trajanje MG (čas od diagnoze MG do datuma prvega študijskega zdravlila [leta])   | Povprečje (SD)<br>Mediana (min, maks) | 3,99 (2,909)<br>2,90 (0,1; 8,8) |
| Izhodiščna skupna ocena MG-ADL                                                   | Povprečje (SD)<br>Mediana (min, maks) | 5,0 (5,25)<br>4,0 (0; 19)       |
| Izhodiščna skupna ocena QMG                                                      | Povprečje (SD)<br>Mediana (min, maks) | 16,7 (5,64)<br>15,0 (10; 28)    |
| Klasifikacija MGFA ob presejanju                                                 | n (%)                                 |                                 |
| IIa                                                                              |                                       | 2 (18,2)                        |
| IIb                                                                              |                                       | 3 (27,3)                        |
| IIIa                                                                             |                                       | 3 (27,3)                        |
| IIIb                                                                             |                                       | 0                               |
| IVa                                                                              |                                       | 3 (27,3)                        |
| IVb                                                                              |                                       | 0                               |
| Bolniki s predhodnim poslabšanjem MG, vključno s krizo MG od postavitve diagnoze | n (%)                                 |                                 |
| ne                                                                               |                                       | 4 (36,4)                        |
| da                                                                               |                                       | 7 (63,6)                        |
| poslabšanje                                                                      |                                       | 6 (54,5)                        |
| kriza MG                                                                         |                                       | 3 (27,3)                        |
| Kronično zdravljenje z i.v. Ig ob vstopu v študijo                               | n (%)                                 |                                 |
| da                                                                               |                                       | 6 (54,5)                        |
| ne                                                                               |                                       | 5 (45,5)                        |
| Število imunosupresivnih terapij ob izhodišču                                    | n (%)                                 |                                 |
| 0                                                                                |                                       | 2 (18,2)                        |
| 1                                                                                |                                       | 4 (36,4)                        |
| 2                                                                                |                                       | 5 (45,5)                        |

**Preglednica 19: Demografski podatki in značilnosti bolnikov v študiji ECU-MG-303**

|                                                                               | <b>Ekulizumab (n = 11)</b> |          |
|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|----------|
| Bolniki s kakršno koli imunosupresivno terapijo <sup>a</sup> ob izhodišču (%) | n (%)                      |          |
| kortikosteroidi                                                               |                            | 8 (72,7) |
| azatioprin                                                                    |                            | 1 (9,1)  |
| mikofenolat mofetil                                                           |                            | 2 (18,2) |
| takrolimus                                                                    |                            | 3 (27,3) |

<sup>a</sup> Imunosupresivne terapije so vključevale kortikosteroide, azatioprin, ciklofosfamid, ciklosporin, metotreksat, mikofenolat mofetil ali takrolimus. Noben bolnik v izhodišču ni prejemal ciklosporina, ciklofosfamida ali metotreksata.

Kratice: i.v. Ig = intravenski imunoglobulin; maks = največ; MG = miastenija gravis; MG-ADL = vprašalnik Myasthenia Gravis Activities of Daily Living profile; MGFA = fundacija Myasthenia Gravis Foundation of America; min = najmanj; QMG = kvantitativni rezultat resnosti miastenije gravis (Quantitative Myasthenia Gravis score for disease severity); SD = standardni odklon

Primarna končna točka študije ECU-MG-303 je bila sprememba skupne ocene QMG glede na izhodiščno vrednost skozi čas ne glede na rešilno zdravljenje. Pri pediatričnih bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Soliris, je bilo v celotnem primarnem obdobju ocenjevanja zdravljenja, ki je trajalo 26 tednov, ugotovljeno statistično pomembno izboljšanje skupne ocene QMG glede na izhodiščno vrednost. Rezultati za primarno in glavno sekundarno končno točko v študiji ECU-MG-303 so vključeni v preglednico 20.

Učinkovitost zdravljenja z zdravilom Soliris pri pediatričnih bolnikih z refraktarno gMG se je ujemala z učinkovitostjo pri odraslih bolnikih z refraktarno gMG, vključenih v osrednjo študijo ECU-MG-301 (preglednica 10).

**Preglednica 20: Rezultati učinkovitosti študije ECU-MG-303**

| <b>Končne točke učinkovitosti: sprememba skupne ocene glede na izhodiščno vrednost v 26. tednu</b> | <b>Povprečje LS (SEM) 95-% IZ</b>                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| <b>QMG</b>                                                                                         | -5,8 (1,2)<br>(-8,40; -3,13)<br>n <sup>a</sup> = 10  |
| <b>Skupni rezultat MG-ADL</b>                                                                      | -2,3 (0,6)<br>(-3,63; -1,03)<br>n <sup>a</sup> = 10  |
| <b>Skupni rezultat MGC</b>                                                                         | -8,8 (1,9)<br>(-12,92; -4,70)<br>n <sup>a</sup> = 10 |

<sup>a</sup>n je število bolnikov v 26. tednu.

Kratice: IZ = interval zaupanja; LS = najmanjši kvadrati; MG-ADL = profil dejavnosti vsakdanjega življenja pri miasteniji gravis; MGC = sestavljena miastenija gravis; QMG = kvantitativni rezultat resnosti miastenije gravis; SEM = standardna napaka povprečja; VAS = vizualna analogna lestvica

V študiji ECU-MG-303 je bil klinični odziv pri skupni oceni QMG in MG-ADL opredeljen kot izboljšanje za vsaj 5 točk oziroma 3 točke glede na izhodiščno vrednost. Delež kliničnih odzivov pri skupni oceni QMG in MG-ADL v 26. tednu ne glede na rešilno zdravljenje je bil 70 % oziroma 50 %. 10 bolnikov, ki so zaključili obisk v 26. tednu, je v 26. tednu doseglo izboljšanje stanja po intervenciji (MGFA-PIS). Sedem (70 %) bolnikov je v 26. tednu doseglo minimalno manifestacijo refraktarne gMG.

Pri 1 bolniku (9,1 %) je bil v obdobju zdravljenja za primarno oceno opažen dogodek kliničnega poslabšanja (kriza MG), zaradi katere je bilo uporabljeno rešilno zdravljenje (PE), ki je bilo uvedeno

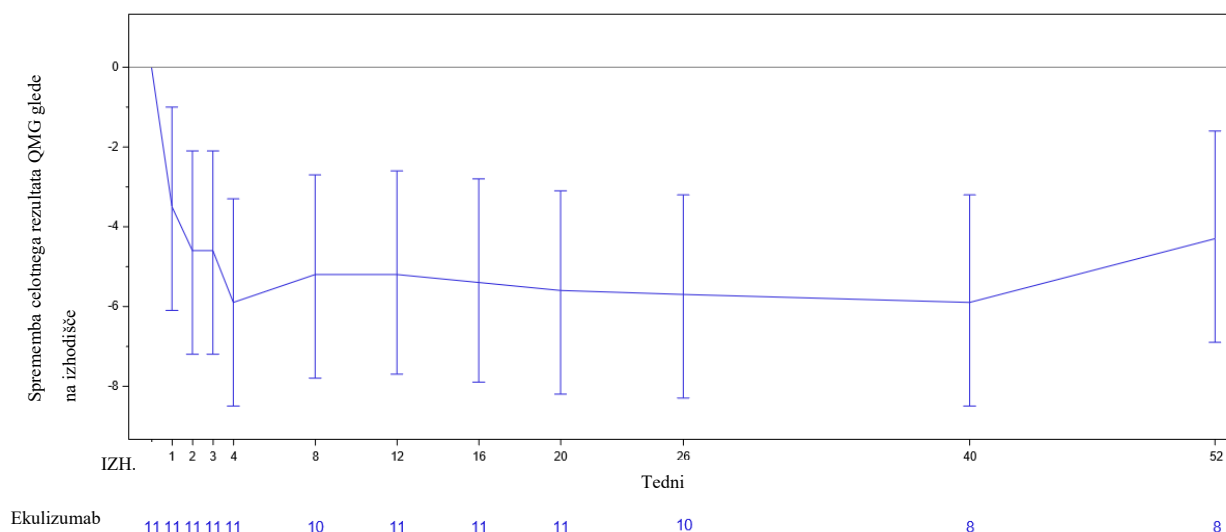
med študijskima obiskoma v 22. in 24. tednu. Zaradi tega in odločitve zdravnika ta bolnik po 20. tednu ni imel QMG, MG-ADL ali drugih ocen učinkovitosti in ni vstopil v podaljšano obdobje. Še 2 bolnika sta v podaljšanem obdobju imela klinično poslabšanje (krizo MG), ki je zahtevalo rešilno zdravljenje (PE in i.v. Ig zaradi kliničnega poslabšanja v enem primeru ter i.v. Ig in 2 dodatni zdravljenji z ekulizumabom v drugem primeru).

V celotnem obdobju študije pri pediatričnih bolnikih z refraktarno gMG (študija ECU-MG-303) je bil zaradi izboljšanja simptomov MG pri 4 od 11 bolnikov (36,4 %) zmanjšan dnevni odmerek za zdravljenje z IST ali antiholinesterazo. En dodatni bolnik (9,1 %) je zmanjšal in nato zvečal svoj dnevni odmerek med podaljšanim obdobjem zaradi izboljšanja oziroma poslabšanja simptomov MG in 1 bolnik je začel novo zdravljenje s kortikosteroidi zaradi poslabšanja simptomov MG.

### Dolgoročna učinkovitost

Vsi bolniki, ki so zaključili primarno obdobje zdravljenja (N = 10), so vstopili v podaljšano obdobje do 208 tednov zdravljenja. Podaljšano obdobje sta zaključila le dva bolnika. Osem udeležencev je prekinilo sodelovanje v študiji med podaljšanim obdobjem, vključno s 4 udeleženci, ki so prešli na komercialno dostopno zdravilo Soliris ali zdravilo Ultomiris ali so bili premeščeni v drugo potekajočo pediatrično študijo z zdravilom Ultomiris.

Bolniki so skozi študijo dosledno ohranjali odziv, ki je bil podobne velikosti kot tisti, o katerem so poročali med začetnim obdobjem zdravljenja.



**Slika 3: Sprememba celotnega rezultata QMG glede na izhodišče (povprečje LS in 95-% IZ) ne glede na rešilno zdravljenje) med 1. in 52. tednom z uporabo modela ponovljenih meritev**

Okrajšave: LS = najmanjši kvadrati; IZ = interval zaupanja.

Opomba: izhodišče je opredeljeno kot zadnja razpoložljiva vrednost ocene pred prvim infundiranjem študijskega zdravila.

Opomba: ocene temeljijo na MMRM, ki je vključeval parametra obisk in vrednost ob izhodišču.

Povprečje je enako 0. Uporabljena je bila kovariančna struktura sestavljene simetrije.

### Specifična oblika nevromielitisa vidnega živca

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Soliris za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri zdravljenju NMOSD (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Farmakokinetika in presnova zdravila

#### Biotransformacija

Humana protitelesa so podvržena endocitotski presnovi v celicah retikuloendotelijskega sistema. Ekulizumab vsebuje samo naravne aminokisline in nima znanih aktivnih presnovkov. Humana protitelesa se pretežno razgrajujejo v majhne peptide in aminokisline s pomočjo lizosomskih encimov.

#### Izločanje

Izvedena ni bila nobena specifična študija, s katero bi ocenili poti izločanja/odstranjevanja zdravila Soliris iz telesa preko jeter, ledvic, pljuč ali prebavil. V zdravih ledvicah se protitelesa ne izločajo in se zaradi svoje velikosti ne morejo filtrirati.

#### Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Pri 40 bolnikih s PNH je bil za oceno farmakokinetičnih parametrov po več odmerkih uporabljen enorazdelni model. Povprečni očistek je bil  $0,31 \pm 0,12$  ml/h/kg, povprečni volumen porazdelitve  $110,3 \pm 17,9$  ml/kg in povprečni razpolovni čas odstranjevanja iz telesa  $11,3 \pm 3,4$  dni. Stanje dinamičnega ravnovesja se z uporabo sheme odmerjanja za odrasle s PNH doseže po 4 tednih.

Med farmakodinamično aktivnostjo in koncentracijami ekulizumaba v serumu pri bolnikih s PNH obstaja neposredna korelacija; vzdrževanje minimalne koncentracije nad  $\geq 35$  mikrogramov/ml pri večini bolnikov s PNH povzroči praktično popolno zaustavitev hemolize.

Farmakokinetična analiza druge populacije s standardnim modelom z 1 razdelkom je bila narejena na FK podatkih večkratnih odmerkov pri 37 bolnikih z aHUS, ki so prejeli priporočeno shemo zdravljenja z zdravilom Soliris v študijah C08-002A/B in C08-003A/B. V tem modelu je bil tipičen očistek zdravila Soliris pri tipičnem bolniku z aHUS, ki tehta 70 kg,  $0,0139$  l/h in volumen porazdelitve je bil  $5,6$  l. Razpolovni čas odstranjevanja je bil  $297$  h (približno  $12,4$  dni).

Drugi model populacijske farmakokinetike so uporabili za FK podatke večkratnih odmerkov, ki so jih pridobili pri 22 pediatričnih bolnikih z aHUS, ki so prejeli zdravilo Soliris po priporočeni shemi v študiji aHUS C10-003. Očistek in porazdelitveni prostor zdravila Soliris sta odvisna od telesne mase, ki pri pediatričnih bolnikih predstavlja podlago za shemo odmerjanja na temelju kategorij telesne mase (glejte poglavje 4.2). Vrednosti očistka zdravila Soliris pri pediatričnih bolnikih z aHUS so bile  $10,4$ ;  $5,3$  oziroma  $2,2$  ml/h pri telesni masi  $70$ ,  $30$  oziroma  $10$  kg; ustrezne vrednosti porazdelitvenega prostora pa so bile  $5,23$ ;  $2,76$  oziroma  $1,21$  l. Ustrezna razpolovna doba izločanja je ostala skoraj nespremenjena v razponu  $349$  do  $378$  h (približno  $14,5$  do  $15,8$  dni).

Očistek in razpolovni čas ekulizumaba sta bila ocenjena tudi med intervencijami z izmenjavo plazme. Izmenjava plazme je imela za posledico približno  $50\%$  padec koncentracije ekulizumaba po enurni intervenciji in razpolovni čas odstranjevanja se je zmanjšal na  $52,4$  ure. Priporočeni so dodatni odmerki, kadar zdravilo Soliris dajemo bolnikom z aHUS, ki prejemajo infuzijo plazme ali imajo izmenjavo plazme (glejte poglavje 4.2).

Pri vseh bolnikih z aHUS, ki so bili zdravljeni z zdravilom Soliris po priporočilih, je prišlo do hitrega in vztrajnega znižanja aktivnosti terminalnega komplementa. Med farmakodinamično aktivnostjo in koncentracijami ekulizumaba v serumu pri bolnikih z aHUS obstaja neposredna korelacija; vzdrževanje minimalne koncentracije približno  $50$ – $100$  mikrogramov/ml pri vseh bolnikih z aHUS povzroči praktično popolno zaustavitev aktivnosti terminalnega komplementa.

FK parametri se skladajo s tistimi v populacijah z bolniki s PNH, aHUS, refraktarno gMG in NMOSD. Farmakodinamična aktivnost, izmerjena s koncentracijami prostega  $C5 < 0,5$  mikrogramov/ml, je v korelaciji z v bistvu popolno blokado aktivnosti terminalnega komplementa pri bolnikih s PNH, aHUS, refraktarno gMG in NMOSD.

### Posebne skupine bolnikov

Namenskih študij za oceno farmakokinetike zdravila Soliris pri posebnih skupinah bolnikov na podlagi spola, rase, starosti (geriatrične) ali prisotnosti okvare ledvic ali jeter niso izvedli. Populacijska FK (popFK) analiza podatkov, zbranih v študijah bolnikov s PNH, aHUS, gMG in NMOSD, je pokazala, da spol, rasa, starost (geriatrična) ali prisotnost okvare funkcije ledvic ali jeter ne vplivajo na FK ekulizumaba.

### Pediatrična populacija

Farmakokinetika ekulizumaba je bila ocenjena v študiji M07-005 pri pediatričnih bolnikih s PNH (starih od 11 do manj kot 18 let), v študijah C08-002, C08-003, C09-001r in C10-003 pri pediatričnih bolnikih z aHUS (starih od 2 meseca do manj kot 18 let) in v študiji ECU-MG-303 pri pediatričnih bolnikih z refraktarno gMG (starih od 12 let do manj kot 18 let). PopFK analiza je pokazala, da je pri PNH, aHUS, refraktarni gMG in NMOSD, telesna masa pomembna sospremenljivka, ki zahteva odmerjanje glede na telesno maso pri pediatričnih bolnikih.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Specifičnost ekulizumaba za C5 v humanem serumu so preučevali v okviru dveh študij *in vitro*.

Navzkrižna reaktivnost med ekulizumabom in tkivom je bila ocenjena z vrednotenjem vezave na panel 38 človeških tkiv. Izražanje C5 na panelu človeških tkiv, ki je bilo preučevano v tej študiji, je v skladu z objavljenimi poročili o izražanju C5, saj so o C5 poročali v gladkih mišicah, prečno progastih mišicah in ledvičnem proksimalnem tubulnem epiteliju. Ugotovljena ni bila nobena nepričakovana navzkrižna reaktivnost s tkivom.

Študij razmnoževanja z ekulizumabom pri živalih niso opravili zaradi odsotnosti farmakološke aktivnosti pri živalih.

V 26-tedenski toksikološki študiji na miših z nadomestnim protitelesom, usmerjenim proti mišjemu C5, zdravljenje ni imelo vpliva na preučevane toksikološke parametre. Hemoliza je bila med trajanjem študije učinkovito zaustavljena tako pri mišjih samicah kot samcih.

V okviru reproduktivnih toksikoloških študij na miših z nadomestnim protitelesom z zaviralnim učinkom na terminalni komplement, ki so ga uporabili za oceno reproduktivne varnosti blokade C5, niso opazili učinkov, nedvoumno povezanih z zdravljenjem, ali neželenih učinkov. Te študije so vključevale oceno plodnosti in zgodnjega razvoja zarodka, toksičnosti za razvoj in prenatalnega in postnatalnega razvoja.

Pri izpostavitvi matere protitelesom v času organogeneze so opazili dva primera displazije retine in en primer umbilikalne hernije med 230 potomci, rojenimi materam, izpostavljenim večjim odmerkom protiteles (enakim približno štirikratniku največjega priporočenega odmerka zdravila Soliris za ljudi z ozirom na primerjavo telesne mase), vendar pa izpostavitve ni povečala izgube plodov ali neonatalne smrtnosti.

Študije na živalih, na podlagi katerih bi bilo mogoče oceniti genotoksični in karcinogeni potencial ekulizumaba, niso bile opravljene.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

natrijev dihidrogenfosfat (E 339)  
natrijev hidrogenfosfat (E 339)  
natrijev klorid  
polisorbat 80 (E 433)  
voda za injekcije

## 6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

## 6.3 Rok uporabnosti

30 mesecev

Po redčenju je treba zdravilo takoj uporabiti. Vendar pa je bila dokazana kemična in fizikalna stabilnost za čas 24 ur pri temperaturi med 2 °C in 8 °C.

## 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Viale zdravila Soliris v originalni ovojnini lahko vzamete iz hladilnika **samo enkrat za največ 3 dni**.

Na koncu tega obdobja lahko zdravilo vrnete nazaj v hladilnik.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

## 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

30 ml koncentrata v viali (steklo tipa I) z zamaškom (iz silikonizirane butilne gume) in obročkom (iz aluminija) s pokrovčkom tipa »flip-off« (iz polipropilena).

Pakiranje z eno vialo.

## 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Pred uporabo je treba vizualno pregledati ali raztopina zdravila Soliris vsebuje delce in ali je razbarvana. Ne uporabljajte, če so vidni delci ali razbarvanje.

*Navodila:*

Rekonstitucijo in redčenje je treba izvajati v skladu s pravili dobre prakse, še zlasti v zvezi z asepso.

S sterilno brizgo odvezmite celotno količino zdravila Soliris iz vial (vial).

Priporočeni odmerek prenesite v infuzijsko vrečko.

Zdravilo Soliris razredčite do končne koncentracije 5 mg/ml z dodajanjem 9 mg/ml (0,9-%) raztopine natrijevega klorida za injiciranje, 4,5 mg/ml (0,45-%) raztopine natrijevega klorida za injiciranje ali 5-% raztopine dekstroze v vodi kot vehikla za redčenje v infuzijsko vrečko.

Končni volumen 5 mg/ml razredčene raztopine je 60 ml za 300 mg odmerke, 120 ml za 600 mg odmerke, 180 ml za 900 mg odmerke ali 240 ml za 1200 mg odmerke. Raztopina mora biti bistra in brezbarvna.

Infuzijsko vrečko z razredčeno raztopino rahlo pretresite, da zagotovite temeljito mešanje zdravila in vehikla za redčenje.

Pred uporabo razredčeno raztopino izpostavite temperaturi okolice in počakajte, da se ogreje na sobno temperaturo.

Neuporabljene ostanke v viali zavržite.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

**7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/07/393/001

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 20. junij 2007  
Datum zadnjega podaljšanja: 18. junij 2012

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<https://www.ema.europa.eu/>.

## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALCI BIOLOŠKE UČINKOVINE IN  
PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA  
PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN  
UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

## **A. PROIZVAJALCI BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**

### Ime in naslov proizvajalcev biološke učinkovine

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  
Španija

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

### Ime in naslov proizvajalcev, odgovornih za sproščanje serij

Almac Pharma Services Limited  
Seagoe Industrial Estate  
Craigavon BT63 5UA  
Združeno kraljestvo

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

V natisnjenem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

### **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

### **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

### **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora s pristojnim nacionalnim organom uskladiti podrobnosti izobraževalnega gradiva, vključno z karticami za bolnika, ter na nacionalni ravni izvesti programe, ki bodo zagotovili, da:

Vsi zdravniki, ki smejo predpisovati ekulizumab, prejmejo ustrezno izobraževalno gradivo.

Vsi bolniki, ki se zdravijo z ekulizumabom, prejmejo kartico za bolnika.

Zdravniki, ki predpisujejo zdravilo ali farmacevti, ki bodo izdali zdravilo Soliris, prejmejo opomnik za cepljenje.

Izobraževalno gradivo mora biti skladno z dogovorom s pristojnim nacionalnim organom in mora vsebovati naslednje:

- povzetek glavnih značilnosti zdravila,
- navodilo za uporabo,
- vodnik za zdravstvene delavce,
- vodnik za bolnike/starše/skrbnike,
- kartico za bolnika,
- opomniki o cepljenju se pošljejo zdravnikom, ki predpisujejo zdravilo ali farmacevtom, ki nameravajo izdati zdravilo Soliris.

### **Izobraževalno gradivo za zdravstvene delavce mora vsebovati:**

- povzetek glavnih značilnosti zdravila,
- vodnik za zdravstvene delavce.

### **Vodnik za zdravstvene delavce za predpisovanje mora vsebovati naslednja ključna sporočila:**

- Zdravljenje z ekulizumabom zveča tveganje za hude okužbe in sepso, zlasti z bakterijo *Neisseria meningitidis* in drugimi vrstami *Neisseria*, vključno z diseminirano gonorejo.
- Vse bolnike je treba spremljati za znake meningokoknih okužb.
- Bolnike je treba dva tedna pred prejemom ekulizumaba cepiti proti bakteriji *Neisseria meningitidis* in/ali morajo prejeti ustrezno antibiotično profilakso. Bolniki morajo biti cepljeni z osnovnim in obnovevnenim odmerkom v skladu z veljavnimi nacionalnimi smernicami za cepljenje.
- Bolnikom/staršem/skrbnikom je treba razložiti in se prepričati, da razumejo naslednje:
  - tveganja zdravljenja z ekulizumabom,
  - znake in simptome sepse/hude okužbe in kaj morajo storiti v takem primeru,
  - vodnike za bolnike/starše/skrbnike in njihovo vsebino,
  - kartico za bolnika morajo imeti vedno pri sebi in vse zdravstvene delavce, ki sodelujejo pri njihovem zdravljenju opozoriti, da se zdravijo z ekulizumabom,
  - zahtevo po cepljenjih in antibiotični profilaksi ter cepljenjih z obnovevnenimi odmerki v skladu z veljavnimi nacionalnimi smernicami za cepljenje.

**Izobraževalno gradivo za bolnike/starše/skrbnike mora vsebovati:**

- navodilo za uporabo,
- vodnik za bolnike/starše/skrbnike,
- kartico za bolnika.

**Vodnik za bolnike/starše/skrbnike mora vsebovati naslednja ključna sporočila:**

- Zdravljenje z ekulizumabom zveča tveganje za hude okužbe, zlasti z bakterijo *Neisseria meningitidis* in drugimi vrstami *Neisseria*, vključno z diseminirano gonorejo.
- Znaki in simptomi hude okužbe in potreba po nujni medicinski pomoči.
- Kartico za bolnika mora imeti bolnik vedno pri sebi. Vsakega zdravstvenega delavca, ki sodeluje pri njegovem zdravljenju, mora opozoriti, da se zdravi z ekulizumabom.
- Pomen cepljenja proti meningokokom in/ali antibiotične zaščite pred zdravljenjem z ekulizumabom.
- Bolnik mora biti cepljen z osnovnim in obnovitvenim odmerkom v skladu z veljavnimi nacionalnimi smernicami za cepljenje.
- Pred zdravljenjem z ekulizumabom je treba otroke cepiti proti pnevmokokom in *Haemophilus influenzae*.
- Tveganje za resno trombotično mikroangiopatijo (pri bolnikih z aHUS) po prekinitvi/odlogu dajanja ekulizumaba, znake in simptome zapleta in priporočilo, naj se pred prekinitvijo/odlogom zdravljenja z ekulizumabom posvetujejo z zdravnikom, ki je zdravilo predpisal.

**Kartica za bolnika mora vsebovati:**

- Znake in simptome okužbe in sepse.
- Opozorilo, naj nemudoma poišče zdravniško pomoč, če se zgoraj naštetu pojavi.
- Izjavo, da bolnik prejema ekulizumab.
- Izjavo, da mora biti bolnik cepljen z osnovnim in obnovitvenim odmerkom v skladu z veljavnimi nacionalnimi smernicami za cepljenje.
- Datumi cepljenja in ponovnega cepljenja morajo biti zabeleženi na kartici za bolnika.
- Kontaktne podatke, kamor se lahko zdravstveni delavec obrne za dodatne informacije.

*Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zdravnikom, ki predpisujejo zdravilo, ali farmacevtom, ki izdajajo ekulizumab, pošiljati letne opomnike z namenom, da bo zdravnik, ki zdravilo predpisuje/farmacevt preveril, ali obstaja potreba po cepljenju/ponovnem cepljenju proti bakteriji *Neisseria meningitidis* svojih bolnikov, ki se zdravijo z ekulizumabom.*

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

## PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

škatla

### 1. IME ZDRAVILA

Soliris 300 mg koncentrat za raztopino za infundiranje  
ekulizumab

### 2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena 30 ml viala vsebuje 300 mg ekulizumaba (10 mg/ml).

Ekulizumab je humanizirano monoklonsko protitelo IgG<sub>2/4k</sub>, pridobljeno s tehnologijo rekombinantne DNA iz celične linije NS0.

Po redčenju je končna koncentracija raztopine, pripravljene za infundiranje, 5 mg/ml.

### 3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev klorid, natrijev hidrogenfosfat, natrijev dihidrogenfosfat, polisorbat 80 in voda za injekcije. Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

### 4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat za raztopino za infundiranje  
1 viala s 30 ml (10 mg/ml)

### 5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za intravensko uporabo.  
Pred uporabo zdravilo razredčite.  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

### 6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

### 7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

### 8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP  
Po redčenju je treba zdravilo uporabiti v roku 24 ur.

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:

Alexion Europe SAS

103-105 rue Anatole France

92300 Levallois-Perret

Francija

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/07/393/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA****15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:

SN:

NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH**

**Steklena viala tipa I za enkratno uporabo**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Soliris 300 mg koncentrat za raztopino za infundiranje  
ekulizumab  
za intravensko uporabo

**2. POSTOPEK UPORABE**

Pred uporabo zdravilo razredčite.  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

30 ml (10 mg/ml)

**6. DRUGI PODATKI**

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### Soliris 300 mg koncentrat za pripravo raztopine za infundiranje ekulizumab

**Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Soliris in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Soliris
3. Kako uporabljati zdravilo Soliris
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Soliris
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### 1. Kaj je zdravilo Soliris in za kaj ga uporabljamo

##### Kaj je zdravilo Soliris

Zdravilo Soliris vsebuje učinkovino ekulizumab in spada v skupino zdravil, imenovano monoklonska protitelesa. Ekulizumab se veže na specifično beljakovino v telesu, ki povzroča vnetje, in jo zavira ter tako prepreči, da bi vaše telo napadlo in uničilo občutljive krvne celice, ledvice, mišice ali očne živce in hrbtenjačo.

##### Za kaj se zdravilo Soliris uporablja

###### Paroksizmalna nočna hemoglobinurija

Zdravilo Soliris se uporablja za zdravljenje odraslih in pediatričnih bolnikov z določeno vrsto bolezni, ki prizadene krvni sistem, imenovano paroksizmalna nočna hemoglobinurija (PNH). Pri bolnikih s PNH utegne priti do razgradnje njihovih rdečih krvničk, kar lahko privede do nizkega števila rdečih krvničk v krvi (slabokrvnosti), utrujenosti, težav pri delovanju, bolečin, temnega urina, oteženega dihanja in krvnih strdkov. Ekulizumab lahko blokira vnetni odziv telesa in njegovo zmožnost, da napada in uničuje svoje lastne občutljive krvne celice PNH.

###### Atipični hemolitično uremični sindrom

Zdravilo Soliris se uporablja tudi za zdravljenje odraslih in pediatričnih bolnikov z določeno vrsto bolezni, ki prizadene krvni sistem in ledvice, in jo imenujemo atipični hemolitični uremični sindrom (aHUS). Pri bolnikih z aHUS so lahko njihove ledvice in krvne celice, vključno s trombociti, vneti, kar lahko povzroči nizko število krvnih celic (trombocitopenijo in anemijo), zmanjšano ali odsotno delovanje ledvic, krvne strdke, utrujenost in zmanjšano zmogljivost. Ekulizumab lahko blokira vnetni odziv telesa in njegovo zmožnost, da napada in uničuje svoje lastne občutljive krvne in ledvične celice.

###### Refraktarna (proti zdravljenju odporna) generalizirana miastenija gravis

Zdravilo Soliris se uporablja tudi za zdravljenje odraslih in pediatričnih bolnikov, starih 6 let ali več, z določeno vrsto bolezni, ki vpliva na mišice in se imenuje generalizirana miastenija gravis (gMG). Pri bolnikih z gMG lahko imunski sistem napade in poškoduje njihove mišice, kar lahko povzroči izrazito šibkost mišic, zmanjšano gibljivost, zasoplost, skrajno utrujenost, nevarnost aspiracije in znatno prizadete aktivnosti vsakdanjega življenja. Zdravilo Soliris lahko prepreči vnetni odziv telesa in njegovo sposobnost, da napada in uničuje svoje lastne mišice, s čimer se izboljša krčenje mišic, s tem

pa se zmanjšajo tudi bolezenski simptomi in vpliv bolezni na aktivnosti vsakdanjega življenja. Zdravilo Soliris je posebej indicirano za bolnike, pri katerih simptomi bolezni vztrajajo kljub zdravljenju z drugimi obstoječimi zdravili za MG.

### **Specifična oblika nevromielitisa vidnega živca**

Zdravilo Soliris se uporablja tudi za zdravljenje odraslih bolnikov z vrsto bolezni, ki prizadene pretežno očesne živce in hrbtenjačo in se imenuje specifična oblika nevromielitisa vidnega živca (NMOSD). Pri bolnikih z NMOSD imunski sistem napade in poškoduje očesne živce in hrbtenjačo, kar lahko povzroči slepoto enega ali obeh oči, oslabelost ali ohromelost zgornjih ali spodnjih udov, boleče mišične spazme, izgubo občutkov in znatno zmanjšanje aktivnosti vsakdanjega življenja. Zdravilo Soliris lahko zavre vnetni odziv telesa in njegovo sposobnost, da napada in uničuje svoje lastne očesne živce in hrbtenjačo, s čimer zmanjšuje simptome bolezni in vpliv bolezni na aktivnosti vsakdanjega življenja.

## **2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Soliris**

### **Ne uporabljajte zdravila Soliris,**

- če ste alergični na ekulizumab, beljakovine, pridobljene iz mišjih produktov, druga monoklonska protitelesa ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če niste bili cepljeni proti meningokokni okužbi, razen če jemljete antibiotike za zmanjšanje tveganja okužbe, dokler ne mineta 2 tedna po cepljenju;
- če imate meningokokno okužbo.

### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

#### **Opozorilo v zvezi z meningokoknimi okužbami in drugimi okužbami z bakterijami *Neisseria***

Zdravljenje z zdravilom Soliris lahko zmanjša vašo naravno odpornost proti okužbam, še posebno proti določenim organizmom, ki povzročajo meningokokno okužbo (huda okužba možganskih ovojnic in sepsa) in druge okužbe z bakterijami *Neisseria*, vključno z diseminirano gonorejo.

Pred jemanjem zdravila Soliris se posvetujte z zdravnikom, da bi tako najmanj dva tedna pred začetkom zdravljenja zanesljivo prejeli cepivo proti bakteriji *Neisseria meningitidis*, t.j. organizmu, ki povzroča meningokokno okužbo, ali da bi jemali antibiotike za zmanjšanje tveganja okužbe, dokler ne mineta 2 tedna po cepljenju. Prepričajte se, da je vaše cepljenje proti meningokokni okužbi še učinkovito. Vendar pa se morate zavedati dejstva, da cepljenje morda ne bo preprečilo tovrstne okužbe. V skladu z nacionalnimi priporočili utegne vaš zdravnik presoditi, da potrebujete dodatne ukrepe za preprečevanje okužbe.

Če pri vas obstaja tveganje gonoreje, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

#### **Simptomi meningokokne okužbe**

Zaradi pomembnosti hitre identifikacije in zdravljenja določenih vrst okužb pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Soliris, boste prejeli kartico, ki jo boste nosili s seboj in na kateri bodo navedeni specifični simptomi, ki jih zdravilo lahko sproži. Ta kartica se imenuje: »kartica za bolnika«.

Če se vam pojavi kateri od spodaj navedenih simptomov, takoj obvestite zdravnika:

- glavobol s slabostjo ali bruhanjem;
- glavobol z otrdelim vratom ali hrbtom;
- zvišana telesna temperatura;
- izpuščaji;
- zmedenost;
- hude bolečine v mišicah v kombinaciji z gripi podobnimi simptomi;
- občutljivost za svetlobo.

### Zdravljenje meningokokne okužbe med potovanjem

Če potujete na odročno območje, kjer se ne boste mogli posvetovati s svojim zdravnikom ali kjer začasno ne boste imeli možnosti zdravljenja, vam lahko zdravnik kot preventivni ukrep izda recept za antibiotik proti meningokoku *Neisseria meningitidis*, ki ga imejte ves čas pri sebi. Če se pri vas pojavi kateri od zgoraj navedenih simptomov, vzemite antibiotike, kot vam je bilo predpisano. Vendar pojdite čim prej k zdravniku, tudi če se po zaužitju antibiotikov počutite bolje.

### **Okužbe**

Pred začetkom jemanja zdravila Soliris obvestite zdravnika, če imate katerokoli okužbo.

### **Alergijske reakcije**

Zdravilo Soliris vsebuje beljakovino, beljakovine pa lahko pri nekaterih ljudeh povzročijo alergijske reakcije.

### **Otroci in mladostniki**

Bolniki, mlajši od 18 let, morajo biti cepljeni proti okužbam s *Haemophilus influenzae* in pnevmokokom.

### **Starejše osebe**

Za zdravljenje starejših bolnikov, starih 65 let in več, niso potrebni posebni previdnostni ukrepi.

### **Druga zdravila in zdravilo Soliris**

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

### **Nosečnost, dojenje in plodnost**

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden uporabite to zdravilo.

### *Ženske v rodni dobi*

Pri ženskah, ki lahko zanosijo, je treba razmisliti o uporabi učinkovite kontracepcije med zdravljenjem in do 5 mesecev po zdravljenju.

### *Nosečnost/dojenje*

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden uporabite to zdravilo.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Zdravilo Soliris nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev.

### **Zdravilo Soliris vsebuje natrij**

Po redčenju z 9 mg/ml (0,9-%) raztopino natrijevega klorida za injiciranje to zdravilo vsebuje 0,88 g natrija (glavne sestavine kuhinjske soli) na 240 ml pri največjem odmerku. To je enako 44 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle osebe. To morate upoštevati, če ste na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

Po redčenju s 4,5 mg/ml (0,45-%) raztopino natrijevega klorida za injiciranje to zdravilo vsebuje 0,67 g natrija (glavne sestavine kuhinjske soli) na 240 ml pri največjem odmerku. To je enako 33,5 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle osebe. To morate upoštevati, če ste na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

### **Zdravilo Soliris vsebuje polisorbata 80**

To zdravilo vsebuje 6,6 mg polisorbata 80 v eni viali (30 ml viala), kar je enako 0,66 mg/kg ali manj pri največjem odmerku za odrasle bolnike in pediatrične bolnike s telesno maso več kot 10 kg in je enako 1,32 mg/kg ali manj pri največjem odmerku za pediatrične bolnike s telesno maso od 5 kg do < 10 kg. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije. Povejte zdravniku, če imate vi/vaš otrok kakršne koli poznane alergije.

### 3. Kako uporabljati zdravilo Soliris

Vsaj 2 tedna pred začetkom zdravljenja z zdravilom Soliris vas bo zdravnik cepil proti meningokokni okužbi, če še niste bili cepljeni ali če cepljenje ne učinkuje več. Če je vaš otrok premlad za cepljenje oziroma če niste cepljeni vsaj 2 tedna pred začetkom zdravljenja z zdravilom Soliris, vam bo vaš zdravnik predpisal antibiotike za zmanjševanje tveganja okužbe, dokler ne mineta 2 tedna po cepljenju.

Vaš zdravnik bo vašega otroka, starega manj kot 18 let, cepil proti *Haemophilus influenzae* in proti pnevmokoknim okužbam skladno z nacionalnimi priporočili glede cepljenja za vsako starostno skupino.

#### Navodila za pravilno uporabo

Zdravilo vam bo dajal zdravnik ali drug zdravstveni delavec z infundiranjem razredčene vsebine vial zdravila Soliris iz infuzijske vrečke skozi cevko neposredno v eno od ven. Priporočljivo je, da traja začetek zdravljenja, imenovan začetna faza, 4 tedne, tej fazi pa sledi faza vzdrževanja.

#### Če jemljete to zdravilo za zdravljenje PNH

Za odrasle:

- **Začetna faza:**  
Prve štiri tedne vam bo zdravnik vsak teden dal intravensko infuzijo razredčenega zdravila Soliris. Vsaka infuzija bo vsebovala odmerek 600 mg (2 viali po 30 ml) in bo trajala 25–45 minut (35 minut  $\pm$  10 minut).
- **Faza vzdrževanja:**
  - Peti teden vam bo zdravnik dal intravensko infuzijo razredčenega zdravila Soliris v odmerku 900 mg (3 vial po 30 ml), ki bo trajala 25–45 minut (35 minut  $\pm$  10 minut).
  - Od petega tedna dalje vam bo zdravnik vsaka dva tedna dal 900 mg razredčenega zdravila Soliris kot dolgoročno zdravljenje.

#### Če jemljete to zdravilo za zdravljenje aHUS, refraktarne gMG ali NMOSD

Za odrasle:

- **Začetna faza:**  
Prve štiri tedne vam bo zdravnik vsak teden dal intravensko infuzijo razredčenega zdravila Soliris. Vsaka infuzija bo vsebovala odmerek 900 mg (3 vial po 30 ml) in bo trajala 25–45 minut (35 minut  $\pm$  10 minut).
- **Faza vzdrževanja:**
  - Peti teden vam bo zdravnik dal intravensko infuzijo razredčenega zdravila Soliris v odmerku 1200 mg (4 vial po 30 ml), ki bo trajala 25–45 minut (35 minut  $\pm$  10 minut).
  - Od petega tedna dalje vam bo zdravnik vsaka dva tedna dal 1200 mg razredčenega zdravila Soliris, kot dolgoročno zdravljenje.

Otroci in mladostniki s PNH, aHUS ali refraktarno gMG in tisti s telesno maso 40 kg ali več se zdravijo z odmerki za odrasle.

Otroci in mladostniki s PNH, aHUS ali refraktarno gMG in tisti s telesno maso manj kot 40 kg potrebujejo manjše odmerke, ki so izračunani na osnovi njihove telesne mase. To bo izračunal vaš zdravnik.

Za otroke in mladostnike s PNH in aHUS, mlajše od 18 let:

| Telesna masa  | Začetna faza                 | Faza vzdrževanja                           |
|---------------|------------------------------|--------------------------------------------|
| 30 do < 40 kg | 600 mg tedensko prva 2 tedna | 900 mg 3. teden; nato 900 mg vsaka 2 tedna |

| <b>Telesna masa</b> | <b>Začetna faza</b>                | <b>Faza vzdrževanja</b>                    |
|---------------------|------------------------------------|--------------------------------------------|
| 20 do < 30 kg       | 600 mg tedensko prva 2 tedna       | 600 mg 3. teden; nato 600 mg vsaka 2 tedna |
| 10 do < 20 kg       | 600 mg enkratni odmerek v 1. tednu | 300 mg 2. teden; nato 300 mg vsaka 2 tedna |
| 5 do < 10 kg        | 300 mg enkratni odmerek v 1. tednu | 300 mg 2. teden; nato 300 mg vsake 3 tedne |

Osebe, ki prejmejo izmenjalno transfuzijo plazme, bodo morda potrebovali dodatne odmerke zdravila Soliris.

Po vsaki infuziji bodo vaše stanje spremljali približno eno uro. Navodila zdravnika pozorno upoštevajte.

### **Če ste uporabili večji odmerek zdravila Soliris, kot bi smeli**

Če domnevate, da ste po pomoti prejeli večji odmerek zdravila Soliris od predpisanega, se posvetujte z zdravnikom.

### **Če ste pozabili na termin za zdravljenje z zdravilom Soliris**

Če ste pozabili na termin, se takoj posvetujte z zdravnikom in si oglejte spodnje poglavje »Če ste prenehali uporabljati zdravilo Soliris«.

### **Če ste prenehali uporabljati zdravilo Soliris za PNH**

Prekinitev ali prenehanje zdravljenja z zdravilom Soliris lahko povzroči, da se simptomi PNH znova kmalu pojavijo v resnejši obliki. Vaš zdravnik vam bo razložil morebitne neželene učinke in tveganja. Zdravnik bo želel vsaj 8 tednov podrobneje spremljati vaše stanje.

Med tveganja zaradi prenehanja jemanja zdravila Soliris sodi povečana razgradnja rdečih krvničk, kar lahko povzroči:

- bistven upad števila rdečih krvničk (slabokrvnost),
- zmedenost ali spremembo pozornosti,
- bolečine v prsnem košu ali angino,
- zvišanje ravni serumskega kreatinina (težave z ledvicami) ali
- trombozo (strjevanje krvi).

Če imate katerega od teh simptomov, se posvetujte z zdravnikom.

### **Če ste prenehali uporabljati zdravilo Soliris za aHUS**

Prekinitev ali prenehanje zdravljenja z zdravilom Soliris lahko povzroči, da se simptomi aHUS znova pojavijo. Vaš zdravnik vam bo razložil morebitne neželene učinke in tveganja. Zdravnik bo želel podrobneje spremljati vaše stanje.

Med tveganja zaradi prenehanja jemanja zdravila Soliris sodi povečano vnetje trombocitov, kar lahko povzroči:

- bistven upad števila trombocitov (trombocitopenija),
- bistven porast uničenja rdečih krvnih celic,
- zmanjšano uriniranje (težave z ledvicami),
- zvišanje ravni serumskega kreatinina (težave z ledvicami),
- zmedenost ali spremembo pozornosti,
- bolečine v prsnem košu ali angino,
- zasoplost ali
- trombozo (strjevanje krvi).

Če imate katerega od teh simptomov, se posvetujte z zdravnikom.

### **Če ste prenehali uporabljati zdravilo Soliris za refraktarno gMG**

Prekinitev ali prenehanje zdravljenja z zdravilom Soliris lahko povzroči, da se simptomi gMG znova pojavijo. Preden prenehate jemati zdravilo Soliris, se posvetujte z zdravnikom. Zdravnik vam bo

razložil morebitne neželene učinke in tveganja. Zdravnik bo želel tudi podrobneje spremljati vaše stanje.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

#### **Če ste prenehali uporabljati zdravilo Soliris za NMOSD**

Prekinitev ali prenehanje zdravljenja z zdravilom Soliris lahko povzroči, da se vaš NMOSD poslabša in nastopi ponovitev bolezni. Preden prenehate jemati zdravilo Soliris se posvetujte z zdravnikom. Zdravnik vam bo razložil morebitne neželene učinke in tveganja. Zdravnik bo želel tudi podrobneje spremljati vaše stanje.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

#### **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Pred zdravljenjem vam bo zdravnik razložil morebitne neželene učinke ter tveganja in koristi zdravila Soliris.

Najbolj resen neželeni učinek je bila meningokokna sepsa.

Če opazite kakšne simptome meningokokne okužbe (glejte poglavje 2 Opozorilo v zvezi z meningokoknimi okužbami in drugimi okužbami z bakterijami *Neisseria*), morate nemudoma obvestiti zdravnika.

Če ne poznate spodaj navedenih neželenih učinkov, prosite zdravnika za razlago.

**Zelo pogosti:** pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov:

- glavobol.

**Pogosti:** pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov:

- okužba pljuč (pljučnica), navaden prehlad (nazofaringitis), okužba sečil,
- nizko število belih krvničk (levkopenija), znižanje števila rdečih krvničk, zaradi česar je lahko koža bleda in kar povzroči oslabelost ali zasoplost,
- nespečnost,
- omotica, visok krvni tlak,
- okužba zgornjih dihal, kašelj, bolečina v žrelu (orofaringealna bolečina), bronhitis, mehurčki na ustnicah (herpes simpleks),
- driska, bruhanje, slabost (navzea), bolečine v trebuhu, izpuščaj, izpadanje las (alopecija), srbenje kože (pruritus),
- bolečine v sklepih (rokah in nogah), bolečine v okončinah (rokah in nogah),
- zvišana telesna temperatura (pireksija), občutek utrujenosti (utrujenost), gripi podobna bolezen,
- reakcija v povezavi z infuzijo.

**Občasni:** pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov:

- huda okužba (meningokokna okužba), sepsa, septični šok, virusna okužba, okužba spodnjih dihal, trebušna gripa (okužba prebavil), cistitis (vnetje sečnega mehurja),
- okužba, glivična okužba, kopičenje gnoja (absces), vrsta okužbe kože (celulitis), gripa, sinuzitis, okužba zoba (absces), okužba dlesni,
- relativno malo krvnih ploščic v krvi (trombocitopenija), nizko število limfocitov, posebne vrste belih krvnih celic (limfopenija), občutenje bitja srca,
- resna alergijska reakcija, ki lahko povzroči težko dihanje ali omotico (anafilaktična reakcija), preobčutljivost,
- izguba teka,
- depresija, tesnoba, nihanje razpoloženja, motnje spanja,

- mravljinčenje v delu telesa (parestezije), tresenje, motnje okušanja (disgevzija), omedlevica,
- zamegljen vid,
- zvonjenje v ušesih, vrtoglavica,
- nenaden in hiter nastanek izjemno visokega krvnega tlaka, nizek krvni tlak, vročinski oblivi, boleznj ven,
- dispneja (oteženo dihanje), krvavenje iz nosu, zamašen nos (kongestija nosu), draženje v žrelu, nahod (rinoreja),
- vnetje peritoneja (tkiva, ki obdaja večino organov v trebuhu), zaprtje, nelagodje v želodcu po obrokih (dispepsija), napihnjenost trebuha,
- zvišanje jetrnih encimov,
- koprivnica, rdečina kože, suha koža, rdeči ali vijolični podkožni madeži, povečano potenje, vnetje kože,
- mišični krči, bolečine v mišicah, bolečina v križu in vratu, kostna bolečina,
- boleznj ledvic, težave ali bolečine pri uriniranju (disurija), kri v urinu,
- spontana erekcija penisa,
- otekanje (edem), nelagodje v prsnem košu, občutek šibkosti (astenija), bolečine v prsnem košu, bolečina na mestu infundiranja, mrzlica,
- zmanjšanje deleža krvnega volumna, ki ga zasedajo rdeče krvne celice, znižanje beljakovine v rdečih krvnih celicah, ki prenaša kisik.

**Redki:** pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov:

- glivična okužba (okužba z glivico *Aspergillus*), okužba sklepa (bakterijski artritis), okužba z bakterijo *Haemophilus*, impetigo, bakterijska spolno prenosljiva bolezen (gonoreja ali kapavica),
- kožni tumor (melanom), bolezen kostnega mozga,
- razkroj rdečih krvničk (hemoliza), zlepljanje celic, nenormalni faktorji strjevanja krvi, nenormalno strjevanje krvi,
- bolezen z zvečanim delovanjem ščitnice (Gravesova bolezen),
- neobičajne sanje,
- razdraženost oči,
- modrice,
- neobičajno vračanje hrane iz želodca, boleče dlesni,
- porumenelost kože in/ali oči (zlatenica),
- sprememba barve kože,
- spazem ustnih mišic, otekanje sklepov,
- menstrualne motnje,
- nenormalno uhajanje infundiranega zdravila iz vene, nenormalni občutki na mestu infuzije, občutek vročine.

**Neznana pogostnost:** ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov:

- poškodba jeter.

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**.

S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila Soliris**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojnicini in nalepki viala poleg oznake »EXP«. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzujte.

Viale zdravila Soliris v originalni ovojni lahko vzamete iz hladilnika **samo enkrat za največ 3 dni**.

Na koncu tega obdobja lahko zdravilo vrnete nazaj v hladilnik.

Shranjujte v originalni ovojni za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Po razredčenju je treba zdravilo uporabiti v roku 24 ur.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo Soliris**

- Učinkovina je ekulizumab (300 mg/30 ml v viali, kar ustreza 10 mg/ml).
- Druge sestavine zdravila (pomožne snovi) so:
  - natrijev dihidrogenfosfat (E 339)
  - natrijev hidrogenfosfat (E 339)
  - natrijev klorid
  - polisorbat 80 (E 433) (rastlinskega izvora)Topilo: voda za injekcije
- Zdravilo Soliris vsebuje natrij in polisorbat 80. Glejte poglavje 2.

### **Izgled zdravila Soliris in vsebina pakiranja**

Zdravilo Soliris je na voljo kot koncentrat za pripravo raztopine za infundiranje (30 ml v viali – pakiranje po 1 vialo).

Zdravilo Soliris je bistra in brezbarvna raztopina.

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

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

### **Proizvajalec**

Almac Pharma Services Limited  
Seagoe Industrial Estate  
Craigavon BT63 5UA  
Združeno kraljestvo

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**België/Belgique/Belgien**  
Alexion Pharma Belgium  
Tél/Tel: +32 0 800 200 31

**Lietuva**  
UAB AstraZeneca Lietuva  
Tel: +370 5 2660550

**България**

АстраЗенека България ЕООД  
Тел.: +359 24455000

**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

**Latvija**

SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

**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

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne .**

**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <https://www.ema.europa.eu>, kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.

---

## Navodila za uporabo za zdravstveno osebje, ki ravna z zdravilom Soliris

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

### 1- Kako se zdravilo Soliris dobavlja?

Ena viala zdravila Soliris vsebuje 300 mg učinkovine v 30 ml raztopine.

### 2- Pred uporabo

Rekonstitucijo in redčenje je treba izvajati v skladu s pravili dobre prakse, še zlasti v zvezi z asepso. Zdravilo Soliris mora z aseptično tehniko za uporabo pripraviti strokovno usposobljen zdravstveni delavec.

- Vizualno preverite, ali raztopina zdravila Soliris vsebuje delce in ali je razbarvana.
- S sterilno brizgo odvezemite zahtevano količino zdravila Soliris iz vial (vial).
- Priporočeni odmerek prenesite v infuzijsko vrečko.
- Zdravilo Soliris razredčite do končne koncentracije 5 mg/ml (začetna koncentracija, deljena z dva) z dodajanjem ustrezne količine vehikla za redčenje v infuzijsko vrečko. Za 300 mg odmerke uporabite 30 ml zdravila Soliris (10 mg/ml) in dodajte 30 ml vehikla za redčenje. Za 600 mg odmerke uporabite 60 ml zdravila Soliris in dodajte 60 ml vehikla za redčenje. Za 900 mg odmerke uporabite 90 ml zdravila Soliris in dodajte 90 ml vehikla za redčenje. Za 1200 mg odmerke uporabite 120 ml zdravila Soliris in dodajte 120 ml vehikla za redčenje. Končni volumen 5 mg/ml razredčene raztopine zdravila Soliris je 60 ml za 300 mg odmerke, 120 ml za 600 mg odmerke, 180 ml za 900 mg odmerke ali 240 ml za 1200 mg odmerke.
- Vehikli za redčenje so 9 mg/ml (0,9-%) raztopina natrijevega klorida za injiciranje, 4,5 mg/ml (0,45-%) raztopina natrijevega klorida za injiciranje ali 5 % raztopina dekstroze v vodi.
- Infuzijsko vrečko z razredčenim zdravilom Soliris rahlo pretresite, da zagotovite temeljito mešanje zdravila in vehikla za redčenje.
- Pred uporabo razredčeno raztopino izpostavite temperaturi v okolici in počakajte, da se ogreje na sobno temperaturo [18 °C – 25 °C].
- Razredčene raztopine ne smete segrevati v mikrovalovni pečici ali z drugim virom toplote, ogreti se sme samo s toploto zraka pri temperaturi okolice.
- Neuporabljene ostanke v viali zavržite.
- Razredčeno raztopino zdravila Soliris lahko hranite pri temperaturi 2 °C – 8 °C največ 24 ur pred uporabo.

### 3- Uporaba

- Zdravila Soliris ni dovoljeno dajati v obliki hitre intravenske ali bolusne injekcije.
- Zdravilo Soliris se daje samo kot intravenska infuzija.
- Razredčena raztopina zdravila Soliris se daje v obliki intravenske infuzije, ki naj traja 25 do 45 minut (35 minut ± 10 minut) pri odraslih in 1-4 ure pri pediatričnih bolnikih, mlajših od 18 let, s pomočjo kapalnega sistema, brizgalne črpalke ali infuzijske črpalke. Razredčene raztopine zdravila Soliris med dajanjem bolniku ni treba zaščititi pred svetlobo.

Bolnikovo stanje je treba spremljati eno uro po infuziji. Če pride med dajanjem zdravila Soliris do neželenega dogodka, je mogoče po presoji zdravnika infuzijo upočasniti ali ustaviti. Če se infuzija upočasni, skupni čas infuzije ne sme presegati dveh ur pri odraslih in štirih ur pri pediatričnih bolnikih, mlajših od 18 let.

### 4- Posebno ravnanje in shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Viala zdravila Soliris v originalni ovojnini lahko vzamete iz hladilnika **samo enkrat za največ 3 dni**. Na koncu tega obdobja lahko zdravilo vrnete nazaj v hladilnik.

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojnin in nalepki viala poleg oznake »EXP«. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.